ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE 

RAPPORT **8 novembre 2 011**

Perturbateurs Endocriniens (PEs) de l'environnement

Mécanismes et risques potentiels en cancérologie

Henri Rochefort et Pierre Jouannet

au nom d'un groupe de travail de l'Académie nationale de médecine,
avec la participation de membres de l'Académie nationale de pharmacie

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL :

Membres de l'Académie Nationale de Médecine (ANM)

biologistes : Philippe Jeanteur, Pierre Jouannet, Edwin Milgrom, Henri Rochefort ; *épidémiologistes et spécialistes de santé publique en cancérologie* : Roland Masse, Hélène Sancho Garnier, Alfred Spira ;
cliniciens endocrinologues: Philippe Bouchard, Claude Jaffiol ;
cancérologues: Jacques Rouessé, Gérard Schaison ;

Membres communs aux Académies nationales de médecine et de pharmacie :

Monique Adolphe, Yves Levi ;

Membres de l'Académie nationale de pharmacie :

Claude Bohuon, Claude Monneret ;

Experts extérieurs ayant particulièrement contribué :

Robert Barouki, Patrick Balaguer, Luc Multigner, Michel Pugeat, Remy Slama.

Les rapporteurs et les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt concernant les perturbateurs endocriniens.

Introduction et généralités

Par rapport à l'actualité du sujet, la réponse scientifique se situe au niveau de la définition, des difficultés d'évaluation dans le temps, de la diversité des effets, de leur relation aux diverses pathologies évoquées et aux risques pour l'environnement**.**

Exclusions et limites

Eau, zootechnie, pesticides et aliments ''bio''

Variations contrastées d'incidence des cancers depuis environ 30 ans

Modèles d'étude (*in vitro* et *in vivo*) des PEs.

Validité des modèles de rongeurs et leçons du Distilbène**.**

Les 3 types de mécanismes de carcinogenèse par les PEs

Le cas préoccupant du Bisphénol A (BPA) en cancérogenèse mammaire et prostatique :

- distribution ubiquitaire ;
- voies d'entrée ;
- effet *in vivo* chez les rongeurs et controverse sur les effets à faibles doses ;
- effets sur cellules humaines *in vitro* ou *in vivo* en xénogreffes ;
- niveau d'exposition chez l'homme ;
- conclusions.

Autres cancers hormono dépendants (endomètre et ovaire)

Cancer du testicule

Cancers de la thyroïde

Polluants organo-chlorés persistants ou hydrocarbures aromatiques poly-halogénés (Dioxine, PCBs, PBBs) et certains pesticides : quel risque de cancer du sein et de la prostate ?

- Difficulté d'une démonstration épidémiologique causale d'un effet cancérigène
- Mécanismes des Polluants organiques persistants (Dioxine, PCBs, PBBs).
- Evaluation du risque de cancer du sein.
- Certains pesticides augmentent le risque de cancer de la prostate.
- Chez la femme, l'association cancer du sein et pesticides est plus discutée.

Conclusions

RECOMMANDATIONS

Références.

L'objectif initial de ce rapport était d'évaluer le risque cancérigène potentiel de divers perturbateurs endocriniens (PEs) de l'environnement, d'en préciser les mécanismes et de proposer éventuellement des mesures de précaution.

L'Académie nationale de médecine s'est auto-saisie de ce sujet dans la mesure il s'agit d'une question de santé publique devenue un sujet majeur d'inquiétude mais aussi d'incompréhension, pour deux raisons :

1° Une augmentation considérable et continue depuis 30 ans de l'incidence de certains cancers, même après correction du vieillissement de la population mais pouvant être en partie due à l'augmentation du dépistage.

Cette augmentation est sélective ; elle touche principalement les cancers hormono dépendants (cancers du sein et de la prostate) ainsi que les cancers beaucoup moins fréquents de certaines glandes endocrines (cancer du testicule et de la thyroïde). (Belot 2008, Remontet 2003)

2° Des polémiques et des informations contradictoires sur l'évaluation des risques des PEs pour la santé humaine entre les conclusions des agences sanitaires et les annonces alarmistes et médiatiques de certaines ONG.

Il s'agit, d'une part, de dénoncer des amalgames avec d'autres produits, tels que certains OGM utilisés en agriculture et pour lesquels il n'existe à ce jour aucune indication de nocivité pour la santé. D'autre part, sans nier la nécessité d'alertes comme celles du Réseau Environnement Santé, par ailleurs relativement bien informé par les publications internationales, il convient de mettre en garde contre le risque de prendre dans la précipitation des mesures de gestion des risques, sous la pression de l'opinion, avant de disposer d'une évaluation au niveau de tous les acteurs concernés des possibilités d'action pragmatiques et fondées sur une réelle argumentation scientifique.

Les Académies, fortes de leur indépendance et de leur compétence pluridisciplinaire, souhaitent faire valoir dans le débat autour des PEs la rigueur scientifique et se prononcer en priorité sur les objectifs de santé publique qui sont au cœur de leur mission.

DEFINITION ET PROBLEMATIQUE

Il existe de nombreuses revues sur ce sujet, y compris en France (Cravedi 2007, Savouret 2008, Monneret 2009). Les PEs appartiennent à différentes familles chimiques (phtalates, bisphénol A, PCB, polybromés, perfluorés, certains pesticides, parabènes cadmium etc.). Ils sont ubiquitaires dans l'environnement et on les retrouve de façon permanente dans des produits de consommation courante (cosmétiques, plastiques, ciments dentaires, emballages, produits d'entretien, électronique, jouets etc.). Ils peuvent ainsi contaminer les aliments, l'eau des rivières, l'air et le sol.

- *L'analogie de structure et d'activité biologique de plusieurs dérivés phénoliques dont le Bis phénol A (BPA) avec le distilbène* a attiré l'attention sur les conséquences retardées possibles pour la santé de l'exposition *in utero* de certains PEs (Herbst 1971). Rappelons que, malgré les premières observations aux USA et avant l'interdiction du distilbène, de 1948 à 1977, environ 200.000 femmes ont été traitées par le distilbène pendant leur grossesse en France et 160.000 enfants nés de ces grossesses peuvent développer et transmettre à leur descendance des malformations pouvant conduire à des cancers ou des malformations de la sphère génitale ; les petits enfants sont également concernés.(Kalfa et al 2011)

- *Deux définitions ont été proposées:*

1. Un perturbateur endocrinien est un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme. *Ils peuvent être nocifs ou bénéfiques*.(Définition de *US-EPA Environmental Protection Agency avec l'accord de l'industrie)*
2. Substance ou mélange exogène modifiant la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoquant ainsi *des effets sanitaires nocifs* dans un organisme intact, sa descendance, ou sur des populations. (Définition de l'*International Program for Chemical Safety, qui exclut les effets bénéfiques de certains phyto oestrogènes comme la génistéine et le resveratrol que nous n'envisagerons pas ici)*

Les PEs peuvent perturber les fonctions de plusieurs hormones naturelles en mimant, inhibant ou amplifiant leurs effets physiologiques. La majorité des PEs ont des activités estrogéniques démontrées associées ou non à des activités anti-androgéniques, mais pour des doses *in vivo* et des concentrations *in vitro* variables selon les cas, ce qui entraîne des polémiques conduisant à revoir les règles classiques de la toxicologie. Certains modulent aussi l'activité des hormones thyroïdiennes. Les PEs agissent en se liant à divers récepteurs hormonaux ou en modulant l'activité d'enzymes qui participent aux métabolismes d'hormones ou de xénobiotiques (dont les PEs eux-mêmes).

COMPLEXITE ET DIFFICULTES

Préciser le rôle carcinogène éventuel et la responsabilité des PEs de l'environnement, par rapport à celui du dépistage ou d'autres facteurs confondants dans l'augmentation d'incidence des cancers hormono-dépendants est un objectif très difficile, qui explique en partie les polémiques. (Gee D 2008, Rochefort et Ballaguer 2010). En effet :

1. **Le nombre de PEs est très élevé**: Environ 100 000 molécules synthétiques différentes sont libérées dans l'environnement, 900 nouvelles sont introduites par an du fait de l'ingéniosité des chimistes et du potentiel de la chimie organique, contrastant avec la très grande complexité de la biologie et de l'épidémiologie tendant au contraire à ralentir les conclusions.
2. **De plus, la nature des PEs utilisés varie dans le temps**. Nombre d'entre eux (lindane, chlordécone, dioxine, PCB, DDT ..) ont été interdits du fait de leur nocivité sur l'environnement et de leur effet reprotoxique chez les oiseaux et animaux aquatiques. Cependant, certains, du fait de leur hydrophobicité, persistent dans l'environnement et se concentrent via la chaîne alimentaire dans le tissu adipeux ou se stockent dans les glaces polaires, pour un effet retardé (rémanence). De nouveaux produits apparaissent qui nécessiteront du recul pour évaluer leur innocuité.
3. **La cancérogenèse est un processus multifactoriel multi-étapes qui peut être très lent** (20 à 40 ans). Il faut aussi tenir compte de nouveaux mécanismes, tels que des modifications épigénétiques ouvrant la possibilité d'effets trans-générationnels après exposition des parents.
4. **La difficulté à obtenir des preuves épidémiologiques dans ce domaine n'est donc pas étonnante surtout si le risque est modéré**. Il faut du recul en cancérologie (voire plusieurs générations) et il faut pouvoir identifier le produit ou l'activité responsable. Comme les PEs sont distribués de façon ubiquitaire dans l'environnement et que leur nature varie dans le temps, il existe de nombreux facteurs de confusion.

EXCLUSIONS ET LIMITES DE CE RAPPORT

Nous ne reviendrons pas sur l'historique des effets nocifs de certains PEs ayant conduit à des interdictions (environnement, rivière, sols, biodiversité, reproduction et développement de certains animaux aquatiques (inversion de sexes) et oiseaux (stérilité). Les effets possibles sur la santé chez l'homme sont très variés, ils concernent la reproduction (cf expertise collective INSERM 2011), la nutrition, dont le diabète de type 2 et l'obésité (Grun 2006, 2010, Casals-Casas 2001), la neuro-toxicité (maladie de Parkinson, trouble du comportement, etc..), le tube digestif.

Bien que ce rapport ne concerne que le risque cancérigène, la gestion du risque par le gouvernement devra évidemment intégrer l'ensemble des risques induits par chaque type de PE pris isolément.

1. **Les limites**

Dans un souci d'efficacité, vu l'ampleur du sujet, et après audition de différents experts, nous nous sommes limités aux_PEs ayant une certaine activité oestrogénique et qui peuvent interférer sur la cancérogenèse hormonale, comme cela a été démontré pour les oestrogènes naturels (Rochefort 2008 a,b). Pour certains de ces PEs, des mesures ont été prises ; nous nous contenterons de rappeler les études épidémiologiques ayant démontré un risque pour de fortes expositions (§ 9). En revanche, nous insisterons sur les PEs qui continuent à être largement utilisés et qui soulèvent des questions sanitaires que ce rapport peut aider à résoudre. Ce sont principalement les PEs contenus dans les emballages alimentaires et autres constituants plastiques dont le Bisphénol A (BPA) et les phtalates.

Le BPA est très largement distribué voire ubiquitaire dans l'environnement et les produits d'emballage alimentaire et divers autres produits de l'industrie du plastique. Il entre dans la fabrication industrielle de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy. De ce fait, on le retrouve dans le revêtement intérieur des boites de conserves, les canettes de boissons, les bouteilles d'eaux minérales, de lait ou de soda en plastique et plusieurs emballages alimentaires en plastique, avec parfois un logo de recyclage entourant le chiffre 7. De plus il entre dans la composition des CD, DVD, produits électroniques, industrie automobile, téléphones portables, lunettes et lentilles de contact, jouets en plastique, peintures, ainsi que les tickets de caisse à encre thermique des supermarchés. Les résines époxy contenant du BPA sont également utilisées dans des systèmes de stockage et de transport de l'eau et dans certains ciments dentaires. Les dérivés halogénés du BPA présents dans les retardateurs de flamme peuvent également contaminer l'atmosphère des logements. Son utilité comme anti oxydant, stabilisateur, protecteur mécanique, évitant corrosion et contamination, sera à considérer dans un bilan bénéfice/risque pour chaque type de produit. (cf la liste Sin de l'organisation Européenne REACH, Rudel ; 2011a,b)

D'autres constituants des plastiques, tels que plusieurs phtalates et nonyl phénols ou des produits cosmétiques et médicaments tels que les parabènes et le benzo phenone 3 (filtres UV) posent des problèmes sanitaires et environnementaux voisins, du fait de leur effet reprotoxique et leur faible activité oestrogénique. Leur activité cancérigène n'ayant pas été étudiée, nous ne les avons pas considérés ici. Du fait de leur large distribution et de leur utilité, les propositions du § 12 faites pour les produits du plastique pourraient être semblables.

Il existe maintenant suffisamment d'études expérimentales , en particulier sur le Bisphénol A (BPA) et les phtalates (en reproduction), pour envisager les mesures de santé publique concernant ces produits (Vom Saals 2007, Diamantis 2009, Dériot 2010, et plusieurs numéros dédiés sur ce sujet dans Endocrinology 2006, EHP, Cancer 2007, JSBMB 2011) Les phtalates représentent 30 à 50% de la composition des tubes et poches de perfusion et de nutrition, cathéters, gants médicaux ou sondes. La proportion serait même de 60% pour des tubes souples. La députée Sylvie Boyer (UMP) avait déposé en juin 2010 une proposition de loi visant à limiter dans les établissements de santé l'exposition des populations vulnérables (femmes enceintes et nourrissons) aux phtalates constituants des plastiques souples.

Nous traiterons donc surtout le cas du BPA pour lequel nous avons analysé les nombreuses études en cancérogenèse hormonale, le BPA pouvant servir de modèle pour les autres PEs de l'environnement ayant des activités oestrogéniques similaires.

Les biberons plastiques au Bisphénol A (BPA) ayant été interdits au Canada, au Danemark et en France, l'extension de ces interdictions est envisagée pour tout produit pouvant libérer ce produit. *En France l'Assemblée Nationale (mai 2011) a voté une proposition de loi interdisant plusieurs de ces constituants du plastique ainsi que les parabènes. Le sénateur Gilbert Barbier, après nous avoir auditionné le 25 mai ainsi que de nombreux autres experts, a préparé un rapport de l'OPECST enregistré le 12 juillet 2011 auprès des 2 chambres (Barbier 2011) qui concerne l'ensemble des PEs et de leurs risques potentiels.*

2.Les exclusions :

Nous exclurons d'autres PEs et activités, qui pourraient entraîner des risques cancérigènes, bien que chacune des exclusions ci-dessous mériterait un rapport spécifique.

- *l'eau de boisson* (audition de Yves Levi)

Elle a fait l'objet de rapports des Académies de médecine et de pharmacie qui ne sont pas limités à la présence de PEs. En général, les hormones naturelles qui peuvent être présentes en grande quantité, sont inactivées par voie orale. Les hormones de synthèse non métabolisables, telles que l'éthynil estradiol, sont en quantité très faible. Cependant, le rejet par les industries et les hôpitaux d'autres cancérigènes et toxiques seraient plus à surveiller (Rapport Pene /Levi de l'Académie de médecine et rapport J M Haguenoer de l'Académie de Pharmacie).

- *Le traitement hormonal par les stéroides des animaux d'élevage* est interdit en Europe,

(Paris Alain 2008).

- *La comparaison des aliments issus de l'agriculture traditionnelle et de l'agriculture biologique* (audition de Gérard Pascal-Inra)

Nous pouvons en conclure que le risque sanitaire pour la population générale d'une agriculture traditionnelle et le bénéfice d'une agriculture biologique était loin d'être démontré. A l'inverse, l'exclusion systématique des produits de synthèse pour les remplacer par des produits biologiques n'est pas toujours anodin pour la santé (risque infectieux, par ex). En revanche, il est déjà officiellement recommandé de diminuer de moitié l'usage des pesticides pour une agriculture raisonnée, (cf : en France, le Grenelle de l'environnement n°1 et 2, le plan Ecophyton 2018). Bien que son application soit lente, il faut l'encourager car la France était un des pays qui utilisait le plus de pesticides et les conséquences de l'agriculture intensive (cf algues vertes) sur l'environnement, la biodiversité et la santé des agriculteurs et jardiniers amateurs sont importantes. Nous reviendrons cependant sur les données épidémiologiques chez les agriculteurs (§ 10) qui montrent une association entre l'exposition à certains pesticides et l'incidence de cancers dont certaines hémopathies et le cancer de la prostate. Mais, on peut regretter les amalgames trop souvent faits entre OGM (où le risque sanitaire n'est pas démontré) et pesticides. Cela nuit aux prises de décision concernant des risques beaucoup plus documentés.

- *Nous excluons également les phytoestrogènes tels que la Génistéine (constituant actif du soja)* qui, selon l'âge, l'ethnie et le sexe, peuvent s'avérer nocifs (en reproduction masculine, en particulier chez les enfants) ou bénéfiques (prévention de certain cancers chez l'adulte). De même, pour l'effet bénéfique du Resvératrol du raisin et du vin rouge (Jenkins 2011).

VARIATIONS CONTRASTEES D'INCIDENCE DES CANCERS DEPUIS 30 ANS

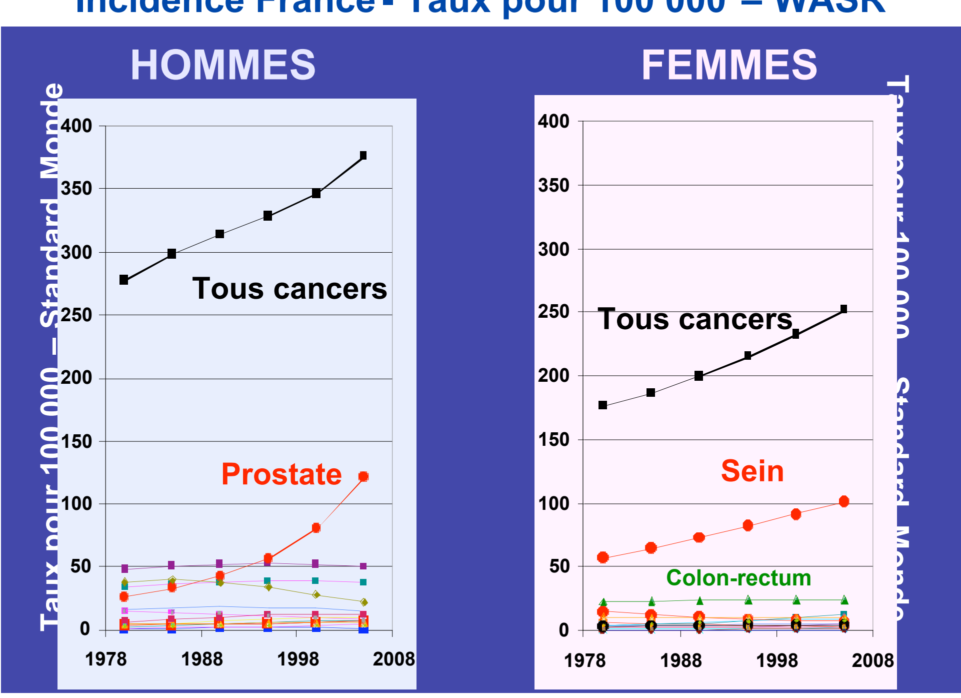
(avec Hélène Sancho-Garnier)

En France, les registres d'incidence des cancers sont apparus dans les années 1975-1980. Les premières estimations correspondent donc à ces années et l'évolution au cours du temps a été publiée jusqu'en 2005 (Belot 2008) avec des projections jusqu'en 2011 (voir le site wwwInVS). On peut ainsi étudier ces évolutions par localisations et par classes d'âge.
On constate une augmentation du taux d'incidence globale chez les hommes comme chez les femmes, alors que la mortalité diminue. Cette augmentation des nouveaux cas est essentiellement expliquée par l'accroissement depuis environ 30 ans des cancers de la prostate chez les hommes (multipliés par 5,2 d'après fig 1) et des cancers du sein chez les femmes dont l'incidence a doublé (Fig1). Selon l'InVS, le taux d'augmentation du cancer du sein pour 100.000 femmes était de 2,4 % par an de 1980 à 2005 et celui du cancer de la prostate était de 8.5 % par an depuis 25 ans. Ces deux localisations font l'objet d'un dépistage qui s'intensifie progressivement depuis les années 80 -85 avec une accélération après 2000. Une partie des cas dépistés (environ 10 à 30% pour les cancers du sein et 45 à 60% pour ceux de la prostate) n'aurait peut-être pas émergé cliniquement en absence de dépistage.

- *Pour les cancers du sein, une partie de cette augmentation peut aussi être expliquée par d'autres facteurs tels que l'âge de plus en plus tardif de la 1ére grossesse et les traitements hormonaux de la ménopause* d'après les rapports de l'Académie de médecine (Rochefort et Sureau 2003, Rochefort et Rouessé 2008). L'augmentation porte sur toutes les classes d'âge pour le cancer du sein, mais elle est très supérieure après 50 ans. En France comme en Norvège et en Suisse l'augmentation d'incidence a précédé la pratique du dépistage. Pour le cancer du sein, un léger fléchissement à partir de 2005 pourrait être du à la diminution des traitements hormonaux de la ménopause.
- *Pour les cancers de la prostate, une forte augmentation s'est produite dans les années 1995-2000*. Bien que ce cancer apparaisse plus tardivement que le cancer du sein, son pic d'incidence s'est déplacé d'une dizaine d'années vers des classes plus jeunes pendant cette même période. Par ailleurs, l'augmentation d'incidence des cancers du sein et de la prostate observée chez les Asiatiques migrant aux Etats-Unis démontre bien l'influence de l'environnement, et possiblement de la nutrition, dans la physio pathologie de ces cancers.
- *Deux cancers des glandes endocrines beaucoup moins fréquents ont vu également leur taux d'incidence augmenter* : *le cancer de la thyroïde* avec une augmentation de 6% par an entre 1980 et 2005 (InVS). Pour ce cancer, un meilleur dépistage existe et les participations respectives de certains PEs et/ou des isotopes radioactifs est difficile a démontrer.(voir le rapport de Claude Jaffiol § 9). En revanche, on ne peut évoquer la responsabilité d'un dépistage accru pour *le cancer du testicule* dont l'incidence a doublé de 1980 à 2000. (voir le rapport de Pierre Jouannet, ch 8).

On constate également une élévation de l'incidence d'autres cancers moins fréquents pour lesquels on ne peut évoquer l'influence des PEs, en particulier des mélanomes cutanés (soleil), des lymphomes non Hodgkinien, des tumeurs du cerveau chez l'enfant ainsi que des cancers du rein chez les hommes et du poumon chez les femmes (tabac).

Figure 1 *: Evolution de l'incidence des cancers de 1978 à 2005 en France pour 100.000 individus à âge égal. Par rapport aux autres cancers, l'augmentation est la plus visible pour les cancers de la prostate et du sein.*



D'après l'INVS: « Pour le cancer de la prostate, les projections ont supposé une stabilisation de l'incidence entre 2005 et 2011, alors que son augmentation était de 8,5 % par an entre 2000 et 2005 et durait depuis 25 ans. » Pour les épidémiologistes, il est peu plausible que cette augmentation se poursuive si elle est surtout due au dépistage. Il existe probablement un seuil qui correspond à la conjonction de deux phénomènes : d'une part, après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents est diagnostiquée ; d'autre part, la conscience d'un risque de "surdiagnostic" apparaît chez les soignants et dans la population. Des résultats internationaux et des données de l'Assurance maladie confirment une tendance à la stabilisation qu'il faudra confirmer. L'hypothèse de stabilisation est également retenue pour le cancer du sein dans l'éventualité d'un effet de la diminution de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Pour d'autres, dont certains biologistes, l'influence de la nutrition et de l'environnement, dont celle des PEs, pourrait être responsable de la poursuite d'une certaine augmentation. D'où l'importance d'une veille sanitaire.

En conclusion :

la part du dépistage semble prépondérante pour l'augmentation d'incidence des cancers de la prostate et à un moindre degré des cancers du sein. On ne peut cependant exclure une contribution des PEs dans ces augmentations si l'on tient compte des données expérimentales (voire § 6) et des quelques données épidémiologiques (8 et 10). Cependant le degré de cette contribution est à ce jour très difficile à chiffrer.

LES MODELES D'ETUDE DE LA CANCEROGENESE HORMONALE

Les approches expérimentales sont plus facilement réalisables que les études épidémiologiques car on peut les reproduire à volonté pour suspecter, voire démontrer un effet cancérigène. Elles sont aussi indispensables pour en préciser les mécanismes. L'épidémiologie est, en effet, très limitée pour un effet retardé d'une pathologie multifactorielle avec des PEs multiples qui varient dans le temps.

Concernant les PEs, 2 modèles principaux ont été utilisés :

1. Activité in vitro *sur lignées cellulaires humaines cancéreuses*, lignées de cancer du sein exprimant le récepteur des oestrogènes (RE) alpha (surtout MCF7), lignées de cancer de la prostate avec récepteur des androgènes (RA) muté ou non, lignée de cancer du testicule exprimant le RE membranaire GPR 30, etc.

Ces modèles permettent de tester l'activité mitogène d'un PE défini ou d'un mélange et donc son activité de promoteur de tumeur pour différentes concentrations de PEs par comparaison avec l'absence de PEs et la présence du ligand physiologique estradiol ou dihydro testostérone. *Mais, il faut être certain qu'*in vivo *le PE agit bien sur ces cellules et pas indirectement sur d'autres tissus, ce qui n'est pas toujours démontré pour les effets de PEs observés* in vivo *chez les rongeurs. Ceci a été résolu de 1970 à 1980 pour les hormones naturelles (revues dans Rochefort 2008 a,b*) mais pas toujours pour certains PEs. De plus, du fait de la différence d'efficacité des hormones sur des cellules cultivées sur plastique ou dans un complexe multi cellulaire tridimensionnel organisé, l'approche globale *in vivo* est indispensable.

2 . Effets in vivo *chez l'animal sur l'histopathologie et l'expression génétique dans les tissus cibles sein, prostate, testicules etc.* Différents modèles ont été utilisés, principalement chez les rongeurs (rats et souris), car ils se reproduisent rapidement, peuvent développer des cancers, sont peu onéreux et des modèles transgéniques sont disponibles.

- **les modèles de cancer mammaire**

Le modèle expérimental des tumeurs mammaires induites chez la souris par le rétrovirus de Bitner (MMTV), utilisé de 1950 à 1970 n'est pratiquement plus utilisé car trop éloigné des cancers du sein humains. Il ne métastase pas et ses régulations hormonales sont dominées par la prolactine et non par les hormones ovariennes.

Les cancers mammaires spontanés sont fréquents dans différentes lignées consanguines de rats et souris, mais ils apparaissent en fin de vie de sorte que les modèles proches de l'homme les plus utilisés sont ceux induits par les cancérigènes chimiques (DMBA, NMU) ou par les hormones ovariennes, principalement les oestrogènes. C'est avec ces modèles que les effets du BPA ont été étudiés en détail par plusieurs laboratoires, principalement Outre- Atlantique.

- **Les modèles de cancer de la prostate (avec Roland Masse)**

Plusieurs espèces de rats développent spontanément des cancers de la prostate et leur incidence est facilitée par des traitements associant estradiol et testostérone : rats ''Noble'' (Noble 1977) (0,5% à 13 mois), rats Lobund-Wistar:(Pollard 1991) (26% à 26 mois). On aboutit à des cancers invasifs chez le rat Noble et Lobund et à des PINs chez la plupart des autres lignées. Les rats Lobund développent des carcinomes incluant les lobes de la prostate ventrale et les glandes annexes plus éloignés du modèle humain.Le rat ''Noble'' cependant développe spontanément des PIN (Prostatic Insignifiant Neoplasia) dans le complexe dorso latéral. L'induction de cancers par des cancérigènes chimiques (DMBA ou NMU) chez le rat Sprague-Dawley permet aussi d'observer l'influence favorisante de certains PEs (§ 6). *Les souris,* telles que la lignée Han-NMRI, sont également des modèles de dysplasie prostatique révélant une sensibilité de la période néonatale à l'oestrogénisation.
A noter que les différents lignées consanguines de rat ou de souris ont une sensibilité très variable aux PEs ainsi qu'aux hormones naturelles qu'il est nécessaire de vérifier avant de conclure à une absence d'effet d'un PE. (Vom Saal 2010) (cf § 6).

Les modèles de rongeurs induits par les cancérigènes chimiques ou les hormones stéroïdes sexuelles paraissent en 1ère approche transposables à l'espèce humaine où l'on retrouve aussi une variabilité génétique de sensibilité aux PEs (cf § 10 et Sharma 1999). Les différences de métabolisme, de voie d'administration et de pharmaco cinétique des PEs chez les rongeurs par rapport à l'homme ont fait l'objet de critiques, (Anisimov 2005) mais elles semblent avoir été considérées et finalement rejetées par les études plus récentes (cf § 6 E). Des comparaisons chez les primates non humains ont été réalisées. (Doerge a,b 2010).

La validité du transfert des informations de l'animal à l'homme et inversement de l'homme à l'animal a été bien illustrée par le regrettable accident thérapeutique du Distilbène qui a induit des cancers gynécologiques humains à la deuxième génération (F1, F2).(Hoover 2011). Les études chez les rongeurs ont ensuite totalement confirmé les effets observés accidentellement chez l'homme et permis d'en préciser les mécanismes moléculaires et le récepteur des estrogènes (RE) responsable (Couse 2001).

Des approches mixtes in vitro / in vivo *sont utilisées actuellement afin d'encourager à mieux comprendre les effets du BPA à faible dose.*

- **les manipulations génétiques** : Le rôle d'un gène peut être précisé par son invalidation et/ ou son hyper expression dans des expériences qui peuvent être conditionnelles et ciblées sur l'organe concerné (Gusterson B 1999). C'est particulièrement intéressant pour préciser les mécanismes et le gène (récepteur ou enzyme) dont l'expression est nécessaire aux effets observés par l'exposition *in vivo* au PE. Des données existent sur l'influence des invalidations de gènes tels que les REs, le RA, l'aromatase sur les cancérogenèses hormonales de la prostate et du sein, et les effets du distilbène. (Couse 2001).
- **Les xénogreffes sur souris « humanisées »** chez lesquelles on transplante des cellules mammaires humaines et un stroma humain.
- **les études sur cellules souches ou progenitrices humaines de la prostate et du sein** (Hu 2011, Weng 2010). Des prostasphères et mammosphères humaines contenant des *cellules souches ou progénitrices* préparées *in vitro* à partir de tissu normal, puis transplantées à la souris permettent d'aborder les effets des PEs dont le BPA sur les étapes initiales de la cancérogenèse et leur rôle dans le développement de ces organes.

LES MECANISMES DE LA CANCEROGENESE PAR LES PES

Ces mécanismes ne sont pas obligatoirement les mêmes que pour les hormones naturelles. Ils varient selon la nature du PE considéré et sont rarement élucidés à ce jour. Cependant, il serait indispensables de connaître les cibles moléculaires impliquées afin de cribler rapidement de nouvelles molécules pour identifier de meilleurs produits de substitution.

On distingue au minimum 4 types de mécanismes. Ils ne sont pas exclusifs, la cancérogenèse se développant en plusieurs étapes.

La majorité des PEs, du fait de leur structure aromatique voire phénolique, développent des activités oestrogéniques. Le rôle promoteur des oestrogènes sur les cancers du sein, de l'endomètre, des ovaires (Revues dans Rochefort 2008 a, b) et même de la prostate (Risbridger 2007, Prinz 2008) est bien établi , à la fois expérimentalement et dans l'espèce humaine. Leur structure permet des interactions sur des récepteurs hormonaux classiques nucléaires et plus récemment aussi sur des récepteurs membranaires mais aussi sur des enzymes du métabolisme des stéroïdes et des xénobiotiques. Les molécules et les cellules cibles des PEs ne sont pas toujours définies, et elles peuvent varier selon que l'effet s'exerce chez l'adulte (cellule épithéliale, fibroblastes, cellule endothéliales, immunitaires..) ou au cours du développement pré-pubertaire (cellule souche ou progénitrice).

Classiquement, les PEs, comme les hormones naturelles, agissent directement sur les organes cibles des hormones sexuelles : Schématiquement on distingue 2 étapes initiales de la cancérogenèse, l'induction qui précède la promotion, ces deux étapes étant nécessaire pour développer un cancer.

- **Les PEs peuvent agir comme agent promoteur de tumeur** en stimulant leur croissance par un effet rapide et réversible sur des cellules transformées ou « initiées ». Ce mécanisme explique des effets dus à des expositions tardives chez l'adulte. Il a été démontré pour les hormones sexuelles naturelles en lignée cellulaire et *in vivo* chez les modèles de rongeurs, ainsi que chez les femmes pour le cancer du sein (effet stimulant des THS de la ménopause et efficacité en prévention des antioestrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase (rapports Rochefort 2008). Le mécanisme de la stimulation de croissance d'un cancer « initié» ne se réduit d'ailleurs pas uniquement à un effet mitogène sur le cycle cellulaire mais peut concerner d'autres étapes nécessaires à la croissance d'une tumeur comme l'angiogenèse, la nutrition des cellules tumorales etc.
- **On sait plus récemment, sur la base de l'accident du distilbène, que les PEs peuvent aussi agir comme agents initiateurs** en modifiant le développement normal des tissus cibles. L'exposition est alors précoce, pré ou périnatale par une altération du développement normal. Mais, l'effet cancérigène, qui peut être irréversible ou non, est observé tardivement chez l'adulte, parfois 40 ans après l'exposition, voire sur plusieurs générations. Les mécanismes moléculaires sont alors de 2 types :
    - *effet génotoxique* par mutation des bases après hydroxylation et formation de liaison covalente (Cavaliéri 2006) ou par translocation chromosomique pour le cancer de la prostate (Tomlins 2007, Kumar-Sinha 2008).
    - *effet épigénétique* par modification héréditaire de l'expression des gènes, sans modifier leur séquence nucléotidique (Monier R 2008). Les mécanismes épigénétiques découverts récemment sont multiples. Schématiquement, 3 types de régulations épigénétiques peuvent survenir *in utero* pour en général diminuer l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs:
        a) déacétylation des histones,
        b) méthylation des bases de l'ADN, qui inhibent la transcription
        c) synthèse de micro RNA qui inhibent la traduction d'ARN messager en protéine. (Gluckman PD 2008, Youngson LA 2008).

Ce type de mécanisme bouleverse la notion de la cancérogenèse. Il est encore peu illustré concernant les PEs ; cependant, l'exemple du fongicide Vinclozolin (Anway 2006 and Skinner) suggère qu'il pourrait expliquer des effets des PEs trans générationnels, y compris pour le BPA (Dolinoy 2007). De plus, on sait maintenant que les conséquences du distilbène peuvent toucher aussi les petits enfants (Kalfa 2011).

- **Les PEs peuvent aussi agir indirectement** :

a) *soit en modifiant l'activité d'enzymes à cytochrome P450*, principalement hépatiques, qui participent à la synthèse des hormones, leur activation ou leur inactivation, ainsi qu'au métabolisme (activation ou élimination) des PEs ou xéno biotiques.

b) *soit en augmentant certains facteurs de risque des cancers hormono dépendants* :

- par leur effet repro-toxique, en diminuant *l'âge de la puberté* et augmentant ainsi le risque de cancer du sein. L'âge de la puberté s'abaisse d'ailleurs de 0,3 an par décennies dans les pays occidentaux et de 0,18 an en France.
- par leur effet stimulant sur le *syndrome métabolique, l'obésité et le diabète de type 2*, facteurs de risque avéré pour les cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre, dont l'incidence a considérablement augmentée ces dernières années. Les relations étroites entre facteurs cancérigènes et facteurs obésogènes et diabétogènes (*via*, notamment l'insulino-résistance) sont particulièrement frappantes concernant le BPA qui développe ces 3 types de risque (vom Saal 2008, Casals-Casas 2011, Jie Wei, 2011).

Les approches moléculaires modernes

On peut par des études moléculaires préciser l'activité transcriptionnelle de divers PEs sur des récepteurs hormonaux bien définis, qu'ils soient nucléaires ou membranaires, ce qui permet de cribler une activité hormonale potentielle pour chaque type de récepteur (Lemaire et al 2006). Encore faut il identifier le récepteur responsable.

*On peut également par des études de type'' omique'' (*transcriptome, protéomique, metabolomique) lister des gènes et protéines dont l'expression est modulée par l'exposition de chaque PE et essayer d'en déduire le mécanisme moléculaire éventuellement responsable et repérer la voie de cancérogenèse facilitée.

Ces approches *ont clairement démontré que les PEs induisent des activités oestrogèniques, voire anti androgènes*, mais il reste des inconnues majeures sur la nature des récepteurs ou enzymes responsables de leurs effets à faible dose et dans la période pré et péri natale.(cf § 6).

Au total **:**

a) ces études mécanistiques sont nécessaires dans le moyen terme pour permettre de développer des produits de remplacement dépourvus de risque ;

b) mais, elles seront difficiles, surtout pour les PEs qui agissent très tôt in utero ou au cours de la lactation et qui se révèleront éventuellement à 30 ans pour le cancer du testicule ou à 50 ans pour les cancers hormono-dépendants ;

c) les données essentielles concernant les premières décisions de santé publique restent les expériences in vivo démontrant ou non un effet carcinogène et pour quelle concentration, quel qu'en soit le mécanisme.

LE CAS PREOCCUPANT DU BISPHENOL A (BPA) EN CANCEROGENESE MAMMAIRE ET PROSTATIQUE ET SES EFFETS *IN VIVO* A FAIBLE DOSE.

Parmi les études orientées en cancérogenèse sur les constituants des plastiques, une part très importante concerne le BPA. Ce sont principalement des études américaines et canadiennes. (Vom Saal 2007, Diamanti-Kandarakis 2009, Rubin 2011, Vogel 2009)

Le BPA est très largement répandu, voire ubiquitaire dans l'environnement. Plusieurs millions (3,8) de tonnes sont produites par an dans le monde et la France en est une grande consommatrice. C'est un polymère constituant les plastiques polycarbonates, (bouteille plastique, dispositifs médicaux (tubes et membranes de dialyse), conditionnement des aliments…les résines époxy constituant les ciments dentaires et l'intérieur des boîtes de conserve, produits adhésifs, peintures, disques compacts, , industrie automobile…et les tickets de caisse thermique (Rudel 2011a,b). Le BPA est le monomère qui peut être libéré, à la chaleur ou aux variations de pH, pour interagir avec plusieurs récepteurs et enzymes du fait de sa petite taille et de sa structure phénolique qui rappelle celle des oestrogènes et du distilbène (Rochefort et Balaguer 2008, Monneret 2010, Expertise Inserm 2011,).

Les voies d'entrée du BPA dans l'organisme sont, comme pour d'autres PEs, multiples et opérationnelles dans l'espèce humaine, d'après les taux de BPA dosés dans le plasma et les urines (cf § 6 E).

Pour l'homme, l'interface principale avec l'environnement est la *muqueuse digestive* avec une surface de 300m2, mais le BPA serait apporté au moins autant par le contenant (emballages plastiques, boîtes de conserve) que par le contenu alimentaire. Plusieurs PEs, présents dans les emballages en plastique, en carton ou dans les boîtes de conserve, peuvent être libérés au contact des aliments ou des boissons (Muncke 2009). C'est ainsi que l'activité oestrogénique mitogène sur les cellules MCF7 est 3 fois supérieure dans les eaux minérales stockées dans les bouteilles plastiques, qui libèrent phtalates et BPA, que dans les mêmes eaux minérales stockées dans les bouteilles en verre (Wagner 2011).

- *La voie aérienne* est possible car on trouve du BPA dans l'atmosphère du fait de la combustion de plastiques dans certains pays. En France, elle semble surtout importante pour d'autres PEs qui contaminent l'intérieur des logements (retardateurs de flamme aux dérivés halogénés du BPA, solvants organiques…).
- *La voie transcutanée*, a été démontrée pour le BPA chez le porc (Kadar et al 2008). Elle pourrait exposer les caissières des grandes surfaces, les tickets de caisse thermique pouvant contenir jusqu'à 10 mg de BPA. (Biederman 2010). Cette voie est comparable à la voie sous cutanée souvent utilisée chez les rongeurs dans les études expérimentales, car elle court-circuite le métabolisme hépatique. C'est aussi le cas des *muqueuses* buccales exposées au BPA libéré à partir de ciment dentaire ou de jouets en plastique et du *placenta* que le BPA peut traverser pour exposer les fœtus.

L'effet cancérigène du BPA a d'abord été suspecté du fait de son analogie de structure avec le distilbène et de son activité oestrogénique dans divers tissus cibles des oestrogènes. Cependant, son affinité pour les récepteurs nucléaires des oestrogènes est environ 1000 à 10.000 fois inférieure à celle de l'estradiol ou du distilbène, et les activités biologiques du BPA ont souvent été testées *in vitro* à des concentrations micro molaires et non nano molaires, rendant improbable un effet délétère *via* ces mêmes récepteurs.

Des effets à faibles doses* in vivo *:

Un large survol de la littérature internationale des études des 15 dernières années sur cette question nous permet de conclure que le BPA à faibles doses est un des facteurs qui augmente le risque de cancers mammaires et de cancers de la prostate (revue de Keri 2007, Welshons 2006, vom Saal 2007).

Ces données sont issues principalement de plusieurs laboratoires d'endocrinologie cellulaire et moléculaire, expérimentés dans ce domaine, qui travaillent depuis une quinzaine d'années sur ce sujet dans diverses conditions expérimentales. Dans tous les cas, l'exposition est pré ou péri natale et les conséquences sur le développement tumoral sont observées chez l'animal pubère plusieurs mois après l'exposition.

Comme pour le distilbène, l'effet *in vivo* est très retardé car observé chez l'adulte, après exposition au BPA en période pré ou périnatale, *in utero* ou chez le nouveau-né et le nourrisson, et il est obtenu pour de faibles doses qui dépassent les doses admises par les autorités sanitaires. Les résultats montrant un effet ont été obtenus par des laboratoires de recherche académiques, surtout Outre-Atlantique, et ils s'opposent aux quelques résultats négatifs obtenus par les laboratoires de toxicologie traditionnelle.

Les deux conceptions opposées, celle de la toxicologie officielle et celle des laboratoires académiques d'endocrinologie, sont résumées dans le rapport de l'expertise collective de l'Inserm 2011 sur « BPA et reproduction ». D'après ce rapport, « Les évaluations de risque se sont appuyées principalement sur deux études réalisées par la même équipe (Tyle et coll., 2002, 2008) selon les lignes directrices de l'OCDE qui a défini des critères de bonne pratique de laboratoire fondés sur un grand nombre d'animaux. A partir de ces études conduites sur plusieurs générations de souris, un NOAEL de 5 000 µg/kg de poids corporel/jour et de 1000 µg/kg de poids corporel/jour chez le rat a été établi d'après des effets de toxicité systémique. Les autorités sanitaires ont ensuite défini une dose journalière admissible pour l'Homme de 50 g/kg/jour en Europe et de 5 g /kg/jour aux USA et au Canada.

Depuis une douzaine d'années, un débat sur les risques liés à l'exposition au BPA agite la communauté scientifique entre les tenants de la toxicologie réglementaire (Tyle et al 2002, 2008) et les endocrinologues (Myers et coll., 2009, Vandenberg 2010). Classiquement, les effets des substances chimiques sont décrits comme suivant une courbe monotone dose réponse. Cependant, les études récentes montrent que certains PEs, dont le BPA, ne répondraient pas à ce principe et provoqueraient à faibles doses des effets opposés (ou supérieurs) à ceux observés à fortes doses.(Murray et al, 2007, vom Saal 2010, Jie Wei, 2011).

Différents récepteurs pourraient expliquer ces effets opposés, certains d'entre eux étant stimulés à faibles doses et d'autres inhibés à fortes doses. **Ainsi, les effets obtenus aux doses environnementales ne peuvent être prédits par extrapolation des études chez l'animal à fortes doses.**

Effet de faibles doses de BPA en cancérogenèse mammaire

Le BPA induit des hyperplasies mammaires et des cancers du sein in situ dans différentes espèces de rongeurs et selon différents protocoles d'administration, soit en prénatal chez les mères, soit en périnatal chez les nouveaux-nés.

- L'équipe de Ana Soto a surtout étudié l'effet de faibles doses de BPA *chez les souris CD1* après administration par voie sous-cutanée chez les mères aux doses de 25 et 250 ng /kg/jour. (Munoz de Toro 2005, Murray, 2007). Ces doses sont nettement inférieures à la dose maximale tolérée chez l'homme (5 ou 50 µg /kg/jour) et la dose de 1 mg/kg/jour est en fait moins efficace. Des cancers invasifs seraient ensuite observés si on sacrifie les animaux plus tardivement. (Soto soumis pour publication). Des hyperplasies et une augmentation des RE sont aussi observées après exposition des jeunes souris femelles CD1 *au cours de la lactation, ainsi que dans d'autres espèces de souris* (Wadia 2007).
- De même, après exposition *in utero* de fœtus de rattes Wistar à des doses croissantes de BPA (de 2.5 à 1000 microgrammes /kg/jour), des hyperplasies mammaires et cancers *in situ* sont observés chez les rattes adultes post pubertaires (Durando 2007).
- Un autre groupe sur un autre modèle confirme que l'administration orale de faibles doses de BPA *au cours de la lactation* favorise la formation de tumeurs mammaires induites *chez la ratte* à la puberté par le diméthyl benzanthracène, les tumeurs étant plus volumineuses et apparaissant plus tôt (Jenkins 2009).

Les mécanismes d'un trouble précoce du développement de la glande mammaire sont à l'étude. Ils feraient intervenir des interactions avec le stroma, une hypersensibilité à l'estradiol et/ou un effet sur des cellules souches.

Effet de faibles doses de BPA en cancérogenèse prostatique

Il a t été montré par l'équipe de Gail Prins chez le rat Sprague-Dawley traité par une association estradiol/testostérone dans une série d'expériences de 1996 à 2011 (Prins 2007, 2008, 2011).

L'oestrogénisation suivie d'une surexposition à la testostérone aboutit à des cancers envahissants chez les rats Noble et Lobund et à des PINs chez le rat Sprague-Dawley dans 30% des cas. Parmi les expériences mettant en évidence le potentiel cancérogène du BPA, le laboratoire de G Prins a montré que le BPA administré aux rats Sprague-Dawley nouveau-nés à 10 microgrammes/kg stimulait dans 100% des cas la formation *d'hyperplasies et de cancers prostatiques insignifiants* (PIN) après implantation de pellets d'estradiol et de testostérone au 3ème mois (Ho 2006). Le BPA stimule la prolifération glandulaire, le degré de ramification tubulaire et les atypies cellulaires, ce qui aboutit à des dysplasies semblables à celles observées après distilbène chez le nouveau-né. Les mécanismes mis en jeu incluent des altérations de la méthylation de l'ADN codant pour de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire pendant la morphogenèse ainsi qu'un effet sur les cellules souches qui expriment les 3 types de récepteurs des estrogènes (Dolinoy 2007).

Ainsi, comme pour la glande mammaire, une exposition précoce chez le nouveau-né à de faibles doses de BPA facilite chez le rat adulte l'apparition de cancers in situ qui pourraient éventuellement évoluer vers des cancers invasifs dans certaines espèces de rongeurs si on les sacrifie plus tardivement.

Les effets sur cellules humaines *in vitro* ou *in vivo* sur xénogreffes

Les résultats de cette approche sont intermédiaires et complètent ceux des modèles animaux et de l'épidémiologie.

- *Sur les lignées de cancer du sein humain contenant des REs:*

Les cellules exprimant le RE (MCF7, T47D etc.) ont été utilisées car leur prolifération est stimulée par les estrogènes (revues dans Rochefort 2006 et 2008). Mais les concentrations de BPA nécessaires pour un effet mitogène, du fait de sa faible affinité pour le RE sont de 100 à 10000 fois supérieures par rapport à celles de l'estradiol ou du DES. Cela suggère que d'autres molécules ou cellules interviennent dans les effets à faible dose observés *in vivo*. On peut également étudier sur des modèles modifiés par invalidation et hyperexpression de gènes la responsabilité d'autres récepteurs sur l'activité transcriptionnelle de divers PEs stimulant divers types de récepteurs (audition de P Balaguer.) Les mêmes modèles cellulaires humains peuvent d'ailleurs être ensuite testés *in vivo* par xénogreffe chez les souris immuno compétentes.

- *Sur les cellules humaines de cancer de la prostate*, la majorité des données sur le BPA

concerne la lignée LNCAP qui exprime un récepteur des androgènes (RA) porteur de la mutation T877A sur son site de liaison (Wetherill 2007). Ce type de mutation est parfois rencontré dans les cancers de la prostate. Il entraîne une perte de spécificité de liaison et d'action. Dans ces cellules mutées, le BPA est mitogène à de faibles concentrations (1nM) et pas à fortes concentrations (1000 nM). Pour les autres cellules contenant un RA non muté, l'affinité du BPA est trop faible pour avoir un effet à ces concentrations. *In vivo,* le BPA stimule aussi la croissance de la même tumeur prostatique humaine (LNCAP) quand elle est greffée chez les souris immuno compétentes. Le BPA a été proposé comme un des mécanismes de la résistance au traitement hormonal du cancer de la prostate. (Wetherhill 2006).

Les taux d'exposition chez l'homme basés sur les dosages de BPA (avec l'aide de Michel Pugeat, CHU de Lyon).

Bien qu'il soit impossible au plan éthique de reproduire les mêmes études d'intervention chez l'homme, un nombre croissant d'études d'exposition fondées sur les dosages de BPA et de ses métabolites dans le plasma, les urines, le lait maternel, le liquide amniotique et le foetus humains sont disponibles (Vandenberg 2007, 2010, Kadar 2009).

Comparées aux dosages réalisés chez les rongeurs, elles convergent pour suspecter fortement le BPA de l'environnement comme pouvant être co-responsable d'effets délétères sur la santé humaine et entre autres sur les cancers du sein et de la prostate.

D'après les conclusions du rapport Inserm 2010 « les taux urinaires de BPA sont respectivement de 2,5 g/l chez l'adulte et de 3,5 g/l chez les enfants. Les estimations à partir de ces données donnent des niveaux d'exposition de l'ordre de 0,03 g/kg/j de BPA chez l'adulte, de 0,07 g/kg/j chez l'enfant de 6-11 ans. Une autre étude évalue l'exposition des nourrissons nourris aux biberons à 0,75 g/kg/j. La consommation estimée de BPA serait selon la Commission Européenne aussi supérieure chez les enfants < 4 ans, 1,6 µg/kg/j puis diminue ensuite avec 0,4 µg/kg/j chez les adultes. »

La demi-vie du BPA chez l'homme de 4-6 heures est plus courte que chez le rat (24-48 heures) en raison d'un métabolisme entéro-hépatique chez le rat qui n'existe pas chez l'homme. La glucuro-conjugaison est la principale voie de détoxication du BPA. Les formes conjuguées seraient inactives,mais la possibilité de déconjugaison a été décrite dans le liquide amniotique et le foetus. (Ginsberg 2009).

Les taux plasmatiques et urinaires de BPA sont généralement supérieurs à la limite de détection du dosage y compris pour le BPA libre. Ces taux varient selon le mode d'alimentation et sont en moyenne 4 fois supérieurs chez le nourrisson, peut être du fait de la libération de BPA par les biberons et les jouets. Les concentrations plasmatiques moyennes de BPA libre chez l'homme varient beaucoup (entre 0.3 et 4.4 ng/ml) selon les individus et l'âge (Vandenberg 2010). En France le taux peut même dépasser 10 ng/ml plasma chez certains individus. On évoque alors une très forte exposition au BPA, en particulier chez les patients dialysés (Kadar 2009) ou un défaut de métabolisation du BPA. **Le risque pourrait alors être supérieur, mais ce n'est pas démontré chez l'homme.**

Les concentrations moyennes chez l'homme de 1 à 2 ng/ml plasma sont voisines de celles obtenues chez les rongeurs après administration de faibles doses de 25 à 250 ng /kg/jour qui induisent *in vivo* des hyperplasies et cancers *in situ* du sein et de la prostate. Ces doses administrées sont très inférieures à la dose journalière admise de 50 µg /kg/jour en Europe ou 5 µg/kg/ jour aux Etats Unis_et Canada.

Cependant, quelques controverses persistent, en particulier du fait d'une contamination possible par le BPA libéré des récipients et tubulures des prélèvements de sang ou d'urines (Vandenberg et al 2007, Vandenberg et al 2010, revue dans EHP). En France, le taux urinaire de phtalates et de bisphénol A des femmes ayant accouché par césarienne ou au forceps est supérieur à celui des femmes ayant accouché par la voie naturelle. Les dispositifs médicaux contenant des phtalates et du BPA pourraient être considérés comme une source potentielle de contamination externe qui surévaluerait en cas de prélèvements, ou augmenterait en cas de perfusion, les taux endogènes. Une étude d'intervention américaine assez exemplaire montre que l'emballage plastique des aliments augmente l'exposition au BPA et aux phtalates par rapport à une alimentation sans emballage plastique (Rudel 2011). Le BPA a été dosé dans les urines avant et après un régime d'une semaine sans emballage plastique chez 4 membres de 5 familles américaines. Du fait de la clearance rapide du BPA, sa concentration urinaire diminue de 50% dès le 3e jour du régime sans emballage plastique.

Ces éléments doivent être intégrés pour les décisions concernant la santé avec les études rapportant chez l'homme une association significative entre l'excrétion urinaire de BPA urinaire et le risque de développer une maladie hépatique, métabolique ou cardiovasculaire.

L'étude pionnière de Lang et all (2008) rapporte dans une cohorte de 455 sujets un risque de diabète de type 2 significativement corrélé au taux de BPA urinaire. Dans cette étude, l'incidence des cancers en général n'est pas associée à la contamination par le BPA, mais d'autres études sont nécessaires avec un suivi supérieur pour spécifiquement cibler le risque éventuel sur des cancers hormono-dépendants. En effet, la résistance à l'insuline, qui est un mécanisme commun au diabète de type 2 et à certains cancers, peut aussi être induite par de faibles doses de BPA (vom Saall 2008, Jie Wei, 2011).

Au total,

Ces données convergentes sont en faveur d'un effet co-carcinogène du BPA possible voire probable dans l'espèce humaine, surtout dans les fenêtres d'exposition pré et péri natales et chez les sujets qui n'auraient pas la capacité de métaboliser le BPA notamment par conjugaison.

La plupart des critiques, principalement issues des laboratoires co-financés par les industriels, semblent avoir été rejetées. Elles ont porté sur les différences métaboliques du BPA entre les rongeurs et l'homme, ainsi que sur les différences des voies d'administration du BPA : La voie sous-cutanée dans les premières études expérimentales amplifierait le taux de BPA circulant libre au dépens de son métabolite glucuronide qui est inactif par rapport à la voie d'entrée principale orale chez l'homme.

Cependant, l'équipe de Gail (2011) montre que la voie orale, bien que conduisant à des taux inférieurs de BPA libre, induit autant de PINs que la voie sous-cutanée. De plus, des taux voisins de BPA libre sont souvent retrouvés dans l'espèce humaine, y compris chez le fœtus et le nouveau né humain, où les enzymes de déconjugaison (glucuronidase et sulfatase) sont déjà fonctionnels.

Les critiques ont aussi porté sur les conditions expérimentales (Vandenberg 2007, Myers, 2009 a,b, vom Saal 2010 a, b). D'après l'expertise Inserm 2011 : « L*es deux types d'études ont été largement critiqués des 2 côtés. Par exemple, les études réalisées selon les anciens critères de « bonnes pratiques de laboratoire » semblent avoir négligé des contrôles essentiels tels que l'absence de BPA ou d'oestrogènes dans les milieux de culture, l'alimentation et les cages, ce qui limite la valeur du bras contrôle. De plus, la sensibilité aux oestrogènes de synthèse des rongeurs testés (contrôle positif) n'a pas été vérifiée et l'étude histo-pathologique des glandes concernées n'a été que partielle.* »

On peut donc conclure qu'il existe un faisceau suffisant de données convergentes montrant chez les rongeurs un effet co-carcinogène du BPA à des doses très inférieures aux doses journalières admises chez l'homme.

L'ensemble de ces études a été résumé dans plusieurs revues (Endocrine society US statement, conférence de consensus de Chapel Hill sur le BPA 2006 et mise au point de Keri et al 2007). Ces nombreuses études Académiques (202 selon Von Saals) montrant des effets du BPA sur la santé animale à faible dose nous paraissent très crédibles comparées aux quelques études toxicologiques réglementaires (14 selon Von Saals). Cependant, toxicologues et endocrinologues se concertent maintenant et ont initié des études communes financées par le NIHES américain (30 millions $ pour 2010 et 2011). Les résultats de ces concertations finales devraient être connus très prochainement (Borrel 2010, Prinz 2011, et Soto communication personnelle).

Du fait de la convergence de ces résultats, il paraît souhaitable dès maintenant:

- **de limiter l'exposition au BPA principalement pour les femmes enceintes et les jeunes enfants ;**
- **d'encourager les recherches cherchant à préciser les mécanismes d'action et les cibles moléculaires du BPA pour développer des molécules de substitution. (cf § 12*).***

Les mécanismes des effets à faibles doses

La France a été très compétitive dans la compréhension des mécanismes d'action fondamentaux des hormones stéroïdes naturelles et de leurs antagonistes sur leurs récepteurs. Cependant, les aspects de santé publique tels que les effets des PEs en cancérogenèse hormonale ont surtout été étudiés dans les pays anglo-saxons. Concernant les mécanismes du BPA, très étudiés depuis ces 15 dernières années, il reste beaucoup d'inconnues :

- **Les effets *in vivo* concernent essentiellement des troubles du développement de la glande mammaire et de la prostate**. Parmi les nombreux mécanismes moléculaires évoqués, citons une augmentation des taux circulants et de l'efficacité des oestrogènes (*via* des modifications d'enzymes à cytochrome P450, et de co-activateurs transcriptionnels). Des mécanismes épigénétiques ont été décrits tels que chez le rat Sprague Dawley l'induction par le BPA d'une hypomethylation du gène codant pour la phospho diéstérase de type 4 (PDE4D4) et précédant l'apparition des PINs , ce qui conduit à une diminution de l'AMP cyclique. (Ho 2006). D'autres ont montré qu'une délétion de Sirt 1 une histone déacétylase conduirait à des PINs chez la souris (Powell 2010). Des modifications épigénétiques ont aussi été montrées sur des cellules souches ou progénitrices de prostate humaine après greffe chez la souris (Dolinoy 2007)
- **Les effets du BPA à faibles dose ont aussi été démontrés dans d'autres systèmes (testicule, endomètre, cellules pancréatiques etc..) et pour d'autres pathologies (reproduction, diabète etc…).** Dans tous ces cas, les cibles et mécanismes responsables restent à préciser. Quel récepteur est responsable de ces effets faibles doses du BPA ? La faible affinité du BPA pour les RE nucléaires, contrairement à celle du distilbène, est incompatible avec un effet médié uniquement par ces REs classiques. Mais le BPA se lie aussi avec plus d'affinité à d'autres récepteurs nucléaires (ERR, PPAR, …) et membranaires (GPR30…). *Ceci devrait être résolu afin de permettre la mise au point de criblages à haut débit pour développer des molécules de substitution.*

Cancers de l'endomètre et des ovaires (audition de Philippe Bouchard)

Exceptées quelques études expérimentales récentes suggérant un risque indirect via des lésions pouvant augmenter le risque de ces cancers, il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique démontrant une association entre cancers de l'endomètre et cancers de l'ovaire et exposition aux PEs. (Adami 1995, Weiderpass E 2000, Keri 2007). Mais, le nombre d'études portant sur l'influence des PEs sur ces 2 cancers est très limité, ce qui est expliqué en partie par l'évolution temporelle plus rassurante de ces cancers. En effet, l'incidence de ces 2 cancers diminue contrairement à celui du sein (InVS). Les traitements hormonaux et particulièrement les oestro-progestatifs des contraceptifs oraux pourraient expliquer cette diminution. Le rôle protecteur des progestatifs pour le cancer de l'endomètre et celui facilitateur des ovulations pour les cancers de l'ovaire sont des explications souvent avancées. (Peto)

Cependant, plusieurs études indiquent une association entre le taux d'exposition au BPA et l'incidence de lésions responsables de trouble de la fécondité qui pourraient être considérées comme des facteurs de risque précoces de cancers de l'endomètre ou des ovaires.

Par exemple, l'exposition pré et périnatale à certains PEs, dont le BPA, augmente l'incidence de l'endométriose, laquelle augmente le risque de cancer de l'ovaire (Crain , 2008). L'exposition *in utero* au BPA des fœtus de souris CD-1 augmenterait à la puberté le risque de kystes de l'ovaire et d'hyperplasies atypiques de l'endomètre, semblable à ce qui est observé avec le distilbène (Newbold 2009).

L'incidence des fibromes et des ovaires polykystiques serait stimulée à l'âge adulte après exposition précoce à certains PEs, dont le BPA, *via* des mécanismes impliquant, comme pour l'effet du distilbène, des troubles du développement de ces tissus cibles des oestrogènes. (Tsutsumi O, 2005). Enfin, une étude rapporte que les femmes avec ovaires polykystiques ont des concentrations endogènes de BPA supérieures à des femmes contrôles (Kandaraki et al. 2011).

Cancers du testicule (Pierre Jouannet)

Le cancer du testicule ne représente que 1 % environ de tous les cancers masculins. Cependant, il s'agit de la tumeur la plus souvent diagnostiquée chez l'homme entre 15 et 45 ans. Ses caractéristiques épidémiologiques et biologiques dont relativement inhabituelles. Bien que relativement faible, son incidence, qui est différente d'une région à l'autre, a considérablement augmenté récemment partout dans le monde. Les facteurs de risque les plus clairement identifiés suggèrent que l'apparition de la tumeur est liée en grande partie à des phénomènes qui se sont produits beaucoup plus tôt, y compris pendant la vie intra-utérine au moment de la différenciation des cellules germinales dans le testicule fœtal, mais peut-être aussi ultérieurement avant la mise en place de la spermatogénèse à la puberté.

- *La pathogénie des tumeurs testiculaires n'est pas parfaitement connue.*

Leur développement se fait en deux phases. Une première phase précoce où la cellule germinale primordiale ou le gonocyte ne se différencient pas en pré-spermatogonie et se transforment en carcinome in situ (CIS) qui est identifiable dans les tubes séminifères [Rajpert- De Meyts 2006]. Cette cellule CIS pourra ensuite proliférer à partir de la puberté pour former une tumeur dont l'histologie est variable. Les séminomes constituent environ 50 % des cancers du testicule.

Les tumeurs non séminomateuses sont très diverses : carcinomes embryonnaires, choriocarcinomes, tératomes, tératocarcinomes, tumeurs mixtes [Oosterhuis et Looijenga 2005]. Mais quels que soient leur type, les tumeurs testiculaires ont un certain nombre de traits communs : elles dérivent toutes du même type de cellule CIS, d'origine germinale, elles se développent à des âges similaires chez le jeune adulte et elles sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie [Horwich et al 2006]. Ce dernier caractère explique le très bon pronostic du cancer du testicule.

- *L'incidence du cancer du testicule varie beaucoup d'un pays à l'autre.*

Cette variation concerne autant les tumeurs séminomateuses que non séminomateuses [Purdue et al 2005]. Une comparaison interrégionale utilisant les données recueillies dans 172 pays a montré qu'en 2008, le taux global de cancer du testicule standardisé sur l'âge était beaucoup plus élevé en Europe, en Australie et en Amérique du Nord qu'en Asie ou en Afrique [Rosen et al 2011]. Une augmentation de l'incidence du cancer du testicule a été observée dans la plupart des pays du monde au cours des 50 dernières années [Bergström et al 1996, Purdue et al 2005, Bray et al 2006, Huyghe et al 2007, Rosen et al 2011]. Les variations observées en fonction du temps sont liées à l'année de naissance des hommes [Bergström et al 1996, Huyghe et al 2007]. En Europe, l'augmentation moyenne annuelle variait de 1 à 6 % selon les pays à la fin du 20e siècle. En général, l'augmentation était la plus forte dans des pays comme l'Espagne ou la Slovénie où l'incidence du cancer est la plus faible, tandis que l'augmentation s'est apparemment arrêtée dans les pays à forte incidence comme les pays scandinaves.

Les pays à forte incidence auraient donc atteint la phase mature de l'épidémie alors que les autres sont encore dans des phases plus précoces [Bray et al 2006]

Au total, l'incidence la plus élevée de cancers du testicule est observée en Norvège, au Danemark, en Allemagne et en République Tchèque, pays où l'augmentation de l'incidence a été importante au cours des dernières décennies. Ce groupe de pays forme un axe nord-sud dans la partie centrale et nordique de l'Europe. Plus on s'éloigne de cet axe, plus les taux diminuent formant un gradient est-ouest ascendant et descendant d'une part et un gradient nord-sud descendant d'autre-part [Bray et al 2006, Huyghe et al 2007].

En France, l'augmentation de l'incidence des cancers du testicule a été suggérée par l'augmentation importante et régulière du nombre d'hommes atteints de cette pathologie qui se sont adressés dans les CECOS au cours des dernières décennies pour conserver du sperme avant de se faire traiter [Fédération Française des CECOS 1995, Walschaerts et al 2007]. Dans la région Midi-Pyrénées, l'incidence du cancer du testicule a doublé entre 1980 et 1999 [Walschaerts et al 2008]. De manière plus générale, l'analyse des données épidémiologiques recueillies dans 17 registres départementaux donne des résultats similaires à ceux trouvés dans les autres pays européens. Entre 1980 et 2005, l'incidence du cancer du testicule standardisée à l'âge a augmenté de 3.4 à 6.5 pour 100 000, ce qui représente une augmentation annuelle de 2.5% en moyenne [Belot et al 2008]. L'augmentation concerne toutes les classes d'âge entre 20 et 55 ans (figure 1).

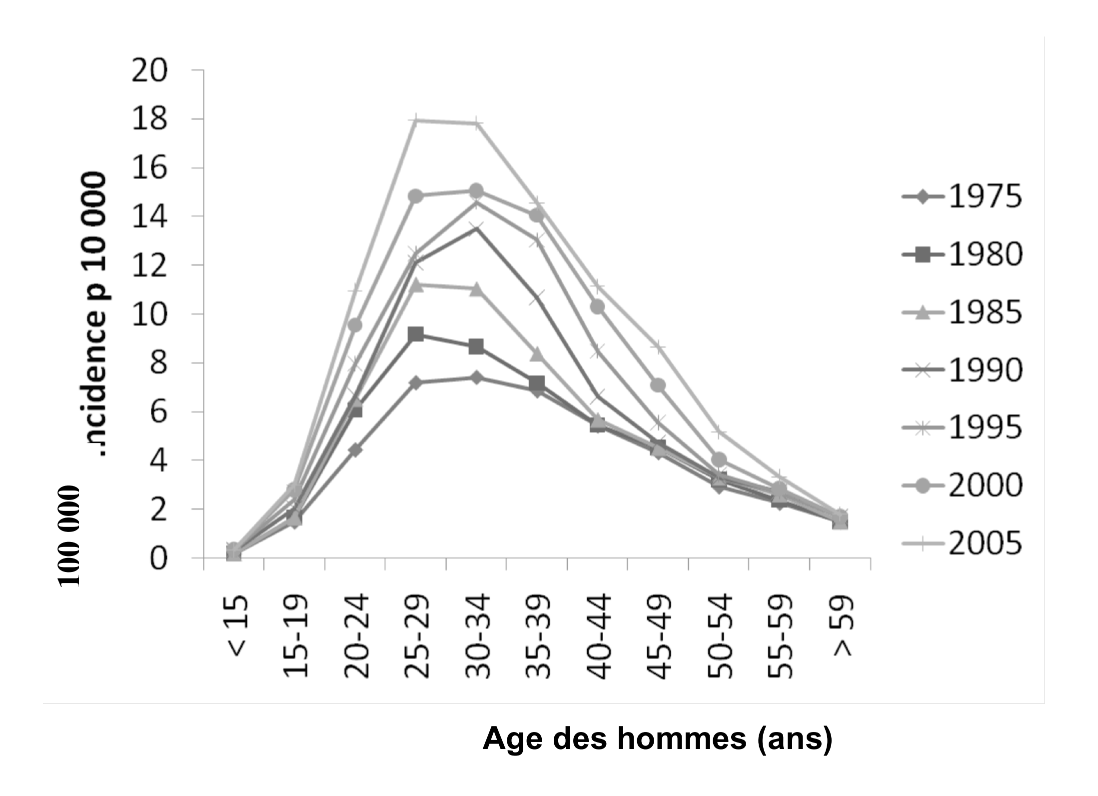


Figure 2:
Evolution de l'incidence du cancer du testicule en France entre 1975 et 2005 en fonction de l'âge des hommes (http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm)

En 2011, l'Institut de la veille sanitaire (INVS) a publié un rapport sur l'évolution nationale et les variations régionales du nombre d'interventions chirurgicales réalisées pour traiter un cancer du testicule calculé à partir des données du PMSI [Kudjawu et al 2011].

Une comparaison avec les incidences obtenues par les registres dans les régions où ils existaient a montré des résultats similaires et a validé l'approche. Entre 1998 et 2008, le taux de patients opérés en France (standardisé à la population mondiale) a augmenté de 5.1 à 6.7 pour 100 000, ce qui représente une augmentation moyenne de 2.5 % par an. De plus l'étude de l'INVS a mis en évidence une variation régionale, les taux de patients opérés étant les plus élevés en à l'Ouest et à l'est (Bretagne, Alsace, Lorraine) et les plus faibles en Ile de France et Languedoc-Roussillon [Kudjawu et al 2011].

- *Origine et pathogénie du cancer du testicule*

L'origine et la pathogénie des tumeurs testiculaires ont été longtemps mal connues et sujettes à controverse [Rajpert- De Meyts 2006]. Ceci est duûen grande partie au fait que l'entité « cancer du testicule » regroupe un ensemble de tumeurs très hétérogènes et qu'il n'y a pas de modèle animal disponible [Oosterhuis et Looijenga 2005]. Une lignée de souris (129) est capable de développer spontanément des tumeurs testiculaires à type de tératome ou tératocarcinome de l'enfant [Stevens et Little 1954] qui dérivent des cellules germinales primordiales comme chez l'homme mais, elles n'ont pas les caractéristiques des tumeurs de l'adulte.

Depuis leur identification en 1972 par NE Skakkebaek, de très nombreuses recherches ont été menées sur les cellules CIS et ont montré leur rôle dans la genèse des tumeurs testiculaires. Des études morphologiques, histochimiques et moléculaires ont mis en évidence de nombreuses similitudes entre cellules CIS, cellules germinales primordiales, gonocytes fœtaux et cellules souches embryonnaires (ES). Les cellules précurseurs des cellules cancéreuses seraient en fait des gonocytes dont la différenciation en spermatogonies a été bloquée [revue par Rajpert-De Meyts 2006]. Les cellules germinales fœtales indifférenciées conservent très longtemps une pluripotence similaire à celle des cellules ES. Cette propriété est partagée par les cellules CIS et peut être conservée jusqu'à l'âge adulte, ce qui peut expliquer la diversité des tissus formés quand les cellules CIS prolifèrent pour former entre autres un carcinome embryonnaire. Les raisons pour lesquelles certains gonocytes fœtaux ne se différencient pas en pré-spermatogonies et se transforment en cellules CIS ne sont pas connues. L'hypothèse la plus souvent avancée est que les cellules somatiques qui les entourent n'auraient pas l'imprégnation hormonale (androgénique ?) suffisante pour stimuler la différenciation des cellules germinales en pré-spermatogonies. Ces cellules somatiques constitueraient ainsi un microenvironnement qui permettrait aux gonocytes foetaux de rester indifférenciés jusqu'à l'âge adulte [Sonne et al 2009]. La prolifération tumorale qui peut s'initier à partir de la puberté serait dépendante de signaux (hormones, facteurs de croissance) médiés par les mêmes éléments somatiques constituant ces niches cellulaires.

- *Facteurs de risque du cancer du testicule :*

Les nombreux facteurs qui sont susceptibles d'influencer la formation des tumeurs testiculaires,leur variabilité et les moments extrêmement divers où ils peuvent s'exprimer au cours du développement expliquent en grande partie la complexité de l'épidémiologie du cancer du testicule. Les facteurs maternels qui ont été mis en évidence jouent un rôle très modéré.

Les seuls ayant un lien significatif sont un saignement de la femme pendant la grossesse, la taille de la fratrie et la parité, le risque de développer un cancer du testicule étant d'autant plus élevé que le rang de naissance de l'homme est élevé ou que ses frères et sœurs sont plus nombreux [Cook et al 2009]. L'influence du poids de naissance et de la prématurité a été suggérée par plusieurs études, mais l'analyse rigoureuse de ces études conclut au rôle incertain de ces facteurs [Cook et al 2010]. Des antécédents personnels de cryptorchidie ou d'hypospadias augmentent le risque d'avoir un cancer du testicule [Schnak et al 2010]. Mais c'est la cryptorchidie qui est de loin le facteur de risque principal, un homme ayant eu une cryptorchidie à la naissance a 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur testiculaire [Cook et al 2010, Schnak et al 2010].

L'association entre infertilité masculine et cancer du testicule a été suspectée depuis longtemps [revue dan Richiardi et al 2007]. Les arguments en ce sens proviennent d'études menées chez les hommes atteints de cancer qui ont eu moins d'enfants que les autres avant le diagnostic, mais aussi d'études menées notamment au Danemark et aux Etats-Unis, montrant que les hommes appartenant à un couple infertile et ayant des caractéristiques spermatiques altérées ont un risque accru de développer une tumeur testiculaire [Jacobsen et al 2000, Jay et al 2005].

Les liens observés entre cancer du testicule, altérations spermatiques, cryptorchidie et hypospadias, l'évolution de leur incidence dans de nombreux pays qui vont dans le même sens et surtout les observations faites au Danemark et la Finlande ont conduit NE Skakkebaek et son équipe à formuler l'hypothèse que ces différentes pathologies pourraient avoir une étiologie commune liée à une altération du développement testiculaire (TDS : Testicular dysgenesis syndrome) [Skakkebaek et al 2001]. L'entité TDS serait due à des perturbations du développement testiculaire *in utero* se manifestant notamment par l'apparition de cellules CIS dans les tubes séminifères.

Les altérations génitales de l'homme, y compris le cancer du testicule, formant le TDS pourraient avoir des causes génétiques. Mais, des variations génétiques peuvent difficilement expliquer la rapidité des évolutions observées de l'incidence du cancer du testicule. Il est donc très probable que des facteurs liés à l'environnement puissent jouer un rôle. Les études faites dans des populations migrantes confortent cette dernière hypothèse. Ainsi, une étude au Danemark a trouvé que, dans la première génération d'immigrants, la proportion des hommes atteints d'un cancer du testicule était similaire à celle de leur pays d'origine et significativement inférieure à celle observée chez les hommes nés sur place, alors qu'elle était identique dans la deuxième génération [Myrup et al 2008].

- **Rôle des facteurs génétiques**

Les arguments épidémiologiques les plus forts en faveur d'une origine génétique proviennent des études familiales montrant que les frères des hommes atteints d'un cancer du testicule ont, eux mêmes, 8 fois plus de risque de développer un cancer, et que le risque est multiplié par 4 chez les fils des hommes atteints [Hemminki et Li 2004]. Le rôle de facteurs génétiques est aussi suggéré par la disparité d'incidence du cancer du testicule observé chez les hommes vivant dans un environnement similaire mais étant d'origine ethnique différente [Mc Glynn et al 2005].

En cas de dysgénésie testiculaire liée à un état intersexué, l'augmentation du risque de cancer du testicule n'est observée que chez les personnes ayant un chromosome Y [Lutke Olzik et al 2004]. Les gènes situés sur le chromosome Y jouant un rôle déterminant pour de développement testiculaire, il était logique de chercher si des modifications à leur niveau pouvaient être associées à des tumeurs testiculaires. Chez les souris 129 des modèles « sex-reverse » ou avec substitution chromosomique suggèrent fortement le rôle du gène SRY dans la tumorigénèse testiculaire [Anderson PD et al 2009]

Chez l'homme, seule la délétion gr/gr, située dans la région AZFc connue pour être responsable d'infertilité masculine, pourrait être impliquée. Elle est présente chez 3% des hommes ayant un cancer du testicule avec antécédents familiaux contre 2 % chez les hommes cancéreux sans antécédents familiaux et 1.3 % chez les hommes non cancéreux. La délétion gr/gr est plus fortement associée avec les tumeurs séminomateuses que non séminomateuses [Nathanson et al 2005].

Des études de génomique multifactorielles ont identifié 8 polymorphismes nucléotidiques (SNPs) situés sur 6 loci et qui à eux tous représentent 15% du risque génétique des tumeurs testiculaires. Les études de liaison de ces SNPs chez les patients cancéreux suggèrent le rôle du gène KITLG (aussi connu sous le nom de stem cell factor ou steel factor) codant le ligand du récepteur membranaire à activité tyrosine kinase KIT. Le système KITLG/KIT participe à la régulation de la prolifération et à la migration des cellules germinales primordiales dans les gonades primitives [Turnbull et Rahman 2011]. Les souris de la lignée 129 ayant une délétion homozygote de ce gène ont un risque accru de développer une tumeur testiculaire [Heaney et al 2008].

Des modifications des gènes impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes pourraient aussi favoriser la formation de tumeurs testiculaires. Une étude cas-témoins menée en Norvège a trouvé que les hommes héterozygotes ou homozygotes pour les allèles CYPA1*2A et CYPA1*2 ont un risque significativement diminué d'avoir un cancer du testicule [Kristiansen et al 2010]. Certains isoenzymes CYP à cytochrome P450. sont impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes et xéno estrogènes. Une étude similaire faite en Italie a trouvé une association entre des polymorphismes du gène HSD17B4 et l'existence d'une tumeur testiculaire chez l'homme [Ferlin et al 2010]. Le gène HSD17B4 code pour une enzyme qui participe à l'inactivation de l'Oestradiol en le transformant en Oestrone et à la conversion de testostérone en androstènedione.

Le gène du récepteur aux androgènes est aussi un candidat privilégié dont les modifications pourraient favoriser la survenue du TDS et de tumeurs testiculaires. Si des variations de la séquence trinucléotidique (CAG) du gène ont pu être associées à des altérations de la production des spermatozoïdes et de la fertilité, les différentes études qui ont cherché à mettre en évidence un lien entre la longueur de la chaîne répétée de séquences CAG et le cancer du testicule n'ont pas donné de résultats concordants et convaincants jusqu'à présent [revue dans Rajpert- De Meyts 2006].

Rôle des facteurs hormonaux

L'hypothèse selon laquelle des modifications hormonales, notamment des oestrogènes et/ou des androgénes, se manifestant à des moments sensibles du développement testiculaire, pourraient favoriser la formation de tumeurs testiculaires a été formulée depuis longtemps. Or, beaucoup de PEs ont des propriétés oestrogèniques et/ou antiandrogèniques. Cependant, l'exposition à des oestrogènes exogènes ne modifie pas le risque de cancer du testicule chez l'enfant (Shark et al 2006), ce qui est en accord avec l'opinion exprimée par Richard Sharpe selon laquelle l'exposition à des oestrogènes exogènes pendant le premier trimestre de la grossesse n'est liée qu'à une faible augmentation du risque de cancer du testicule [Sharpe 2003].

La puberté est un autre moment critique du développement testiculaire. Chez l'adolescent et le jeune adulte, une étude menée au Texas a trouvé qu'il existait une relation inverse entre le développement d'une tumeur testiculaire et la survenue d'une calvitie ou d'une acné qui sont des marqueurs d'une exposition élevée aux androgènes [Trabert et al 2011]. L'association était d'autant plus importante que la perte de cheveux était plus tardive et plus importante. Elle concernait principalement les tumeurs non séminomateuses. Ces résultats suggèrent que le niveau d'androgènes endogènes, notamment de Dihydrotestostérone (DHT), au moment de la puberté ou chez les jeunes adultes pourrait interférer avec le développement testiculaire et la formation de tumeurs.

Une étude allemande a mis en évidence un lien entre la quantité de produits gras du lait et de galactose consommés au moment de l'adolescence et la survenue d'un cancer du testicule [Stang et al 2006]. Le galactose entre dans la composition des chaînes sucrées des gonadotrophines. Des modifications de structure de ces hormones qui régulent le développement et la fonction gonadique pourraient être responsables de perturbations se manifestant par la formation d'une tumeur.

Selon un autre mécanisme d'action potentiel des oestrogènes (Fénichel et coll), des stéroïdes stimulaient in vitro la prolifération d'une lignée de cellules séminomateuses. L'effet se produit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire couplé à une protéine G qui activerait les voies de signalisation MAP kinase et Protéine kinase A [Bouskine et al 2008].

Rôle des perturbateurs endocriniens

Bien que des perturbations de le régulation hormonale aient été suspectées être directement ou indirectement responsable de perturbations du développement testiculaire et du TDS depuis de nombreuses années, les travaux cherchant à mettre en évidence une relation entre une exposition à des substances agissant comme des perturbateurs endocriniens et la survenue d'un cancer du testicule sont récents et peu nombreux. Il s'agit le plus souvent d'études cas-témoins comparant la quantité des différents produits testés présente dans le sérum d'hommes atteints de cancer du testicule et prélevés soit quand le diagnostic a été fait soit plusieurs années auparavant (tableau 1). Dans deux études, les composés ont été aussi mesurés chez la mère. Les résultats quelquefois divergents ont été synthétisés dans une très bonne revue publiée par Cook et al [2011].

Sur les 4 études qui ont étudiés DDT et p,p' DDE, aucune n'a trouvé de lien entre DDT et cancer du testicule. En revanche deux sur quatre ont mis en évidence une association entre la quantité de p,p' DDE dosée chez l'homme et la survenue d'un cancer [Mc Glynn et al 2008, Purdue et al 2009]. Le p,p'-DDE qui a des propriétés antiandrogèniques a été aussi trouvé en quantité significativement plus élevée chez les mères à la naissance mais l'étude n'a porté que sur un très faible nombre de cas [Cohn et al 2010]. Le chlordane et ses dérivés ont été analysés dans quatre études. Trois fois sur quatre, une association a été trouvée avec la survenue d'un cancer du testicule [Hardell et al 2003, Mc Glynn et al 2008, Purdue et al 2009].

Les résultats concernant les biphénnyls polychlorés (PCBs) sont plus contradictoires, la quantité de certains d'entre eux étant plus élevée en cas de cancer du testicule dans deux études [Hardell et al 2003, Purdue et al 2009] alors qu'elle était plus faible dans la troisième [Mc Glynn et al 2008].

De l'ensemble de ces études, on ne peut retenir que p,p' DDE, cis-nonachlor et trans-nonachlor comme substances pour lesquelles il y a des arguments épidémiologiques suggérant leur influence sur le survenue d'un cancer du testicule. Cependant l'inconstance et la faiblesse des associations observées impliquent que les résultats obtenus soient confirmés, notamment par des études réalisées pendant la grossesse chez les mères d'hommes atteints d'un cancer du testicule. Il faudrait aussi que les mécanismes d'action spécifiques de ces substances soient précisés. Il n'est en effet pas impossible que l'interaction entre les dérivés du chlordane, mais aussi les PCBs et la survenue d'un cancer du testicule, soient modulées par des polymorphismes des gènes CYPA1 et HSD17B4 impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes [Chia et al 2010].

Auteurs	**Pays**	**Origine et moment du prélèvement**	**effectif**	**Modifications observées**
Hardell et al 2003	Suède	Hoe Dg	61	*Cis*-nonachlordane □
		Mère Dg	44	PCBs totaux□, HCB, *trans* et *cis*-nonachlor□ clordanes totaux □
Biggs et al 2008	USA	Hoe Dg	246	Aucune modification 11 organochlorés
Mc Glynn et al 2008	USA	Hoe < Dg	754	p,p' DDE□, *trans* et *cis*-nonachlor□
Purdue et al 2009	Norvège	Hoe < Dg	49	p,p' DDE□, chlordanes totaux□, *trans*-nonachlor□, oxychlordane □, PCBs 99, 138, 153, 167, 189, 195 □
Mc Glynn et al 2006	USA	Hoe < Dg	736	PCBs 118, 138, 156, 163, 170, 180, 187 □
Cohn et al 2010	USA	Mère à la naissance	15	p,p' DDT et p,p' DDE□,

Tableau 1 : *Modifications significatives des taux de composés organochlorés mesurés dans le sérum d'hommes atteints d'un cancer du testicule et de leurs mères. Les analyses ont été faites dans du sérum prélevé quand le cancer a été diagnostiqué (Dg) ou plusieurs années avant (< Dg). HCB = Héxachlorobenzène PCBs= Biphényls polychlorés.*

Enfin, il a été montré que le bisphénol A à faible dose stimulait *in vitro* la prolifération de cellules tumorales séminomateuses selon un action similaire à celle des oestrogènes sur des récepteurs membranaires liés à une protéine G [Bouskine et al 2009].
Une association entre l'exposition à des phtalates et le développement d'un cancer du testicule n'a jamais été démontrée.

Cependant les perturbations induites par les phthalates sur la prolifération et la différenciation des cellules germinales, à des moments très précis du développement du testicule foetal *in vitro* et *in vivo* chez les rongeurs, suggèrent que ce type de produits pourrait favoriser l'apparition de cellules CIS et ultérieurement la survenue d'un cancer .

Etant donné l'importante augmentation du risque de cancer du testicule chez les hommes ayant eu une cryptorchidie, il est aussi intéressant de déterminer le lien pouvant exister entre cette dernière altération de l'appareil génital et l'exposition de la mère à des substances potentiellement toxiques. Une étude faite au Danemark a trouvé que sur 27 pesticides organochlorés dosés dans le lait maternel un à trois mois après la naissance, seule la quantité de *trans*-chlordane était significativement élevée en cas de cryptorchidie [Damgaard et al 2006]. Une autre étude faite à Nice n'a pas mis en évidence de lien entre cryptorchidie et différents PCBs dosés individuellement dans le colostrum de la mère ni DDE ni dibutylphtalate mais a trouvé que le risque de cryptorchidie était plus élevé chez les enfants dont la mère avait la plus grande quantité totale de PCB dans le colostrum [Brucker-Davis et al 2008]. En revanche, une étude ultérieure du même groupe a trouvé que les mères d'enfants cryptorchides signalaient une exposition professionnelle plus fréquente à la peinture anti-rouille ou aux phtalates [Wagner-Mahler et al 2011].

Conclusion

Il existe incontestablement des évolutions temporelles et des variations géographiques de l'incidence du cancer du testicule. Les raisons de ces modifications sont d'autant plus difficiles à comprendre que la pathogénie de ce type de tumeur est encore mal connue. Il y a néanmoins de bons arguments pour penser que des altérations de la prolifération et de la différenciation des cellules germinales primitives pendant la vie foetale jouent un rôle déterminant. Aucun facteur génétique clairement responsable du cancer n'a été identifié jusqu'à présent,mais des polymorphismes touchant notamment des gènes intervenant dans la régulation des cellules germinales foetales et du métabolisme hormonal pourraient être impliqués et agir donc comme facteurs de susceptibilité.

Le cancer du testicule n'est pas un cancer hormono-dépendant comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein. Cependant, des facteurs hormonaux agissant soit pendant la vie foetale ou au moment de la puberté pourraient favoriser son apparition. Malgré les quelques études épidémiologiques menées dans le domaine, le rôle que pourraient jouer des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens reste encore à démontrer.

Les Cancers de la thyroïde (**Claude Jaffiol**)

L'incidence des cancers thyroïdiens s'accroît régulièrement depuis plusieurs décennies conduisant à s'interroger sur la nature des facteurs responsables de cette progression. L'amélioration du dépistage est une cause très probable, mais cela ne peut exclure le rôle de certains agents environnementaux.

- *Evolution de l'incidence des cancers thyroïdiens.*

Pour la France, les principales sources sont les bases de données des registres des cancers, celles du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'INSERM et les informations provenant des laboratoires d'anatomie pathologique. Les résultats publiés par le réseau Francim confirment une augmentation régulière de l'incidence des cancers thyroïdiens dans les deux sexes entre 1990 et 2010 avec une accélération entre 2000-2005 et une diminution parallèle de la mortalité. Entre 1980 et 2005, le nombre de nouveaux cas a été multiplié par 5. Cette croissance concerne préférentiellement les cancers papillaires et les petites tumeurs ce qui plaide en faveur du rôle joué par les progrès techniques en matière de dépistage. La même évolution s'observe dans de nombreux pays ayant bénéficié d'un recueil et d'un enregistrement satisfaisants des nouveaux cas de cancer thyroïdien.

- *Rôle des facteurs d'environnement.*

Davies et al. considèrent que l'incidence croissante des cancers de la thyroïde est principalement liée aux perfectionnement des méthodes diagnostiques, échographie, cytoponction ; au développement des techniques anatomo pathologiques recourant à des coupes sériées permettant de découvrir des micro cancers sur les pièces de thyroïdectomie, et aux progrès dans l'analyse et la classification des tumeurs thyroïdiennes. Cette opinion se fonde sur le fait que l'augmentation d'incidence est majoritairement due à la progression des petites tumeurs et des micro cancers. A l'opposé, d'autres auteurs rapportent que l'accroissement d'incidence est aussi dépendant de cancers de grande taille ce qui suggère le rôle d'autres facteurs que le dépistage.
Parmi les facteurs environnementaux susceptibles de jouer un rôle dans la progression d'incidence des cancers thyroïdiens, certains sont indiscutablement reconnus par la communauté scientifique alors que d'autres, classés parmi les perturbateurs endocriniens, n'ont pas fait la preuve formelle de leur implication.

Facteurs reconnus ayant une action cancérigène sur la thyroïde.

- *Les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance* sont indiscutablement responsables d'une incidence accrue des cancers thyroïdiens, comme le démontrent les suites de l'accident de Tchernobyl en Ukraine.
- *Les irradiations externes à fort débit de la région cervicale* sont une cause également reconnue lorsque l'exposition est survenue avant 45 ans. Le délai d'apparition est d'environ 10 ans, parfois supérieur.*Les faibles doses d'irradiation, inférieures à 100 mSv ne semblent avoir aucun effet pathogène.*

Il convient de rappeler que l'irradiation naturelle en France est de 2,5 mSv /an, pouvant atteindre 80 mSv dans certaines régions du monde. L'énergie nucléaire crée des expositions de 2 mSv/an pourles travailleurs directement exposés et 0,015 mSv pour le public.

- *Carence en iode*. Devenue moins fréquente, en raison des mesures de prévention recourant à l'iodation du sel ou d'autres aliments, elle persiste dans certaines régions montagneuses d'accès difficile. Elle est un facteur goitrigène parfois potentialisé par la richesse de l'alimentation en thiocyanates (manioc) ou une carence en sélénium. La fréquence des cancers thyroïdiens est accrue tandis que les apports iodés favorisent le développement des formes papillaires.

Facteurs potentiellement cancérigènes.

Leur implication peut être suspectée mais aucune évidence ne permet de les mettre formellement en cause dans la tumorigénèse thyroîdienne.

Certains composés sont connus pour perturber le métabolisme des hormones thyroïdiennes à divers niveaux, pituitaire, thyroïdien ou périphérique. C'est ainsi que certains fongicides à base de carbamates et des composés organo chlorés, les dioxines, les PCB, se lient avec les protéines de transport et les récepteurs des hormones thyroïdiennes en raison de leur forte ressemblance structurelle. Certains composés contenus dans l'environnement tels les perchlorates, thiocyanates et nitrates inhibent la captation de l'iode et perturbent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les oestrogènes présents dans les effluents élèvent la TBG ; les phyto-oestrogènes inhibent la thyropéroxydase. Le bisphénol A contenu dans les plastiques entraînerait une résistance aux hormones thyroïdiennes.

Les conséquences cliniques de ces perturbations fonctionnelles sont d'intensité variable. Une réduction de la production de T4 ou de T » libres engendre une sécrétion accrue de TSH qui a pour effet de rétablir un équilibre hormonal perturbé avec un effet hyperplasique sur la glande thyroïde potentiellement goitrigène avec un risque de formations nodulaires et hypothétiquement de transformation néoplasique.

Les données épidémiologiques ne sont guère plus convaincantes même si quatre études ont rapporté un ratio en faveur du rôle de certains polluants utilisés dans plusieurs industries ou métiers aussi variés que la dentisterie, les industries de la chaussure, du bois, des ordinateurs, des produits agricoles qui utilisent des radiations ionisantes (dentistes) ou divers agents organochlorés, pesticides etc.

En conclusion :

Il existe des preuves indiscutables du rôle des radiations ionisantes et des irradiations externes dans la cancérigenèse thyroïdienne chez les enfants. En revanche, il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de retenir formellement la responsabilité d'autres agents polluants même s'ils perturbent à un niveau ou un autre le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Référence: Leux C et Guenel P : Risk factors of thyroid tumors : role of environmental and occupational exposure to chemical polluants. ReV. Epid. Et Santé Publ. 2010, 58, No5, 359-67.

EPIDEMIOLOGIE ET MECANISME DU RISQUE DE CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE PAR LES POLLUANTS ORGANO- CHLORES PERSISTANTS (DIOXINE, PCBS) ET CERTAINS PESTICIDES

(auditions de Luc Multigner, Robert Barouki, Pascal Guénel, Pierre Lebailly et Rémy Slama)

Contrairement à l'approche expérimentale sur des modèles animaux, il est très difficile d'obtenir la démonstration épidémiologique d'un effet cancérigène des PEs en population générale car :

- il faut parfois plus de 20 ans pour développer un cancer et les mécanismes responsables (épigénétiques) peuvent être trans-générationnels, l'exposition des parents et le suivi de leur descendance devraient alors être pris en compte.
- Il y a un très grand nombre de produits utilisés qui varient dans le temps et selon les individus et qui sont très souvent mélangés.
- De plus, la possibilité d'effets cocktail (additifs, synergiques ou inhibiteurs) entre les divers types de PEs de l'environnement augmente les difficultés. Bien qu'il existe quelques indications pour les effets repro toxiques, il y a encore trop peu de données en cancérologie pour permettre de conclure (Kortenkamp A 2007).
- Enfin, il est difficile de disposer d'une population contrôle du fait de l'ubiquité de nombreux PEs dans l'environnement et de leur variation dans le temps, et donc très difficile de contrôler tous les facteurs de confusion.

Cependant, il existe avec les polluants organo-chlorés persistants et certains pesticides un nombre limité d'études épidémiologiques sur les relations entre une exposition à des PEs et l'incidence de cancers du sein ou de la prostate. Leur mécanisme d'action est compatible avec ces risques.

Mécanismes hormonaux des polluants organo-chlorés persistants (POP) (Dioxine, PCBs, PBBs, insecticides….)

La plupart de ces produits sont maintenant interdits du fait de leur effet sur l'environnement et la vie animale. Leur risque cancérigène concerne surtout le cancer du sein (Hoyer 1998, Crump 2003) et certaines hémopathies malignes par des mécanismes différents. Malgré leur interdiction, ou leur meilleur contrôle (cas de la dioxine), du fait de leur hydrophobicité, ces PEs peuvent s'accumuler dans le sol et les cours d'eau puis entrer dans la chaîne alimentaire et se retrouver dans le tissu adipeux et le lait maternel humain. *In vivo*, ils sont éliminés très lentement (1/2 vie plasmatique de 1 à 10 ans). Certains PE restent donc présents plusieurs années après leur interdiction, par exemple les POP stockés dans les glaces polaires sont maintenant libérés du fait du réchauffement climatique. De même, les POPs stockés dans le tissu adipeux peuvent être libérés et à nouveau actifs lors d'une cure d'amaigrissement. (Barouki 2010, Kim 2011)

- **Les dioxines :** Le CIRC les a classés et maintenus comme cancérigènes avérés pour l'homme (classe 1) (Steenland 2004). Leur taux circulant moyen chez l'homme est voisin de 1 pg/kg/jour, la limite admise étant de 4 pg/kg/jour (Crump 2003 et InVS).
  Elles résultent de la combustion de produits organiques et sont libérées par les viandes cuites au barbecue et par les usines d'incinération des ordures ménagères avant que celles-ci ne soient équipées de filtres efficaces. Par voie aérienne, les dioxines peuvent ainsi contaminer l'herbe et le sol proche de ces usines et se retrouver *in fine* concentrées dans la chaîne alimentaire (lipides des oeufs et du lait). Pour le lait de vache, la dose max tolérée est de 3 pg/g de lipides ; le lait écrémé, qui est traité, contient moins de dioxines que le lait entier. Comme les dioxines sont aussi présentes dans le lait humain et dans la fumée des cigarettes, l'InVS conseille à la mère allaitant son enfant de ne pas fumer et de ne pas maigrir pendant cette période, les dioxines libérées pouvant contaminer le lait maternel. Globalement, et dans tous les pays, les concentrations en dioxines dans le lait des femmes ont diminué ces dix dernières années, ce qui est rassurant. (www. InVS).
- **Les PCBs,** constituants de matériel électrique (transformateurs) sont maintenant interdits mais continuent à polluer les rivières et lacs en France, rendant impropres à la consommation certains poissons. Le niveau plasmatique du PCB 153 varie selon l'âge de la femme, il est maximum à 20 ans et dans le lait maternel. Le taux plasmatique des PCBs dans l'espèce humaine diminue progressivement ces 20 dernières années, mais celui des PBBs (poly bromo benzènes) constituants du matériel informatique et des retardateurs de flammes augmente dans la même période.

Le mécanisme de l'effet cancérigène de ces composés est complexe.

Ils se comportent à la fois comme de faibles mutagènes (analogie avec le DMBA un cancérigène chimique induisant des cancers mammaires chez le rat) et à fortes concentrations comme des PEs à activité estrogènes et/ anti-estrogène et anti -androgène.

Ils sont cancérigènes chez les rongeurs (Jenkins 2007, 2011). Ils agissent *via* différents récepteurs. Du fait de leur concentration très supérieure dans le tissu adipeux et le tissu mammaire par rapport au plasma, il n'est pas exclu malgré leur faible affinité qu'ils puissent interagir directement sur les REs. Cependant, des effets oestrogéniques ou anti oestrogéniques indirects sont possibles même à faibles concentrations, du fait de leur forte affinité pour d'autres récepteurs tels que AhR, PXR, CAR etc. Par exemple, l'hexa chloro benzene testé sur une lignée humaine de cancer de la prostate est un agoniste des androgènes à faible concentration par un mécanisme et *via* un récepteur inconnu et un antagoniste aux fortes concentrations par inhibition de la liaison des androgènes sur le RA. (Ralph et al 2003). De plus, la dioxine (comme d'autres hydrocarbures aromatiques poly halogénés (PHAH) tel que le Di Méthyl Benz Anthracène (DMBA), interagit avec une forte affinité (Kd= 1 à 5 nano molaire) sur le récepteur cytoplasmique des hydrocarbures aromatiques (AhR aussi appelé récepteur de la dioxine) qui ensuite peut induire la transcription d'enzymes de détoxication et moduler l'activité des REs (Barouki 2010). Schématiquement on distingue pour la dioxine deux types d'effets opposés :

a) **un effet cancérigène *initiateur, par mutagénèse ou épigénèse***, qui survient très tôt dans la fenêtre pré ou péri natale. Cet effet, médié par l'AhR, avec induction d'enzymes à

cytochrome P450 (Cyp 1 B1, Cyp 1 A1 etc…) conduit à la formation d'adduits sur l'ADN et de mutations ou d'enzymes responsables de modifications de l'épigénome.
b) ***un effet retardé ant-promoteur*** *observé* chez les femmes âgées et plutôt protecteur du fait de son activité anti eostrogénique par dégradation des REs. Cet effet tardif s'opposerait à l'effet de promoteur de tumeur des estrogènes. Cette complexité mécanistique explique les difficultés et contradictions initiales des études épidémiologiques.

Données épidemiologiques sur PEs et risque de cancers du sein.

La majorité des données épidémiologiques concerne surtout les expositions fortes professionnelles ou accidentelles. (Brody 2007, 2010)

- **Les dioxines** *:*

Chez la femme il y a environ 300 références, pas toutes convergentes, citant l'influence possible d'une surexposition aux dioxines sur le cancer du sein (Crump 2003, Dai 2008). Chez la ratte, l'exposition prénatale des fœtus ou des nourrissons pendant la lactation augmente comme pour le BPA le risque de tumeur mammaire révélée ensuite chez la ratte adulte (Jenkins 2007).
Cette complexité mécanistique explique les contradictions initiales des études épidémiologiques. (Crump 2003, Dai 2008), Les premières études des femmes exposées accidentellement à de fortes doses de dioxines en 1976 à Seveso, montraient une diminution non significative du risque de cancer du sein, correspondant à l'exposition des femmes âgées. Les résultats plus récents obtenus après 20 ans de suivi de la cohorte Seveso, montre par contre un risque accru de cancer du sein chez les femmes âgées qui avaient été exposées dans leur enfance ou adolescence (Pesatori 2009).
Le risque est modéré (RR =2.1 ;1.0-4.6),pour un taux sérique de Dioxine multiplié par 10 par rapport à des femmes non exposées (Warner 2011). Un risque de 2.57 est noté chez les femmes qui se trouvaient dans la zone la plus exposée, mais seulement 15 ans après l'accident, alors qu'un suivi plus court (0 à 4 ans) ne montrait aucun risque voire un effet protecteur non significatif (RR=0.81) (Pesatori 2009). Cet effet retardé est aussi observé pour les myélomes mais pas observé pour d'autres cancers.
Un risque accru de cancer de la prostate (environ 2 fois) a aussi été publié chez les vétérans de la guerre du Vietnam, 40 ans après leur exposition à l'agent orange (2,4,5-trichlorophénol),
un herbicide et défoliant qui était de plus contaminé par les dioxines. (Chamie 2008)

- **Les PCBs** :

Les conséquences délétères des PCBs concernent surtout la reproduction des animaux aquatiques mâles ainsi qu'une altération du développement des glandes mammaires chez les rongeurs facilitant l'effet des cancérigènes. Les PCBs, comme la dioxine, développeraient aussi des activités estrogènes / anti estrogènes. Les premires données de l'étude Cas/ témoins

CECILE en France indique plutôt une relation inverse entre le taux plasmatique de PCB 153 mesuré lors du diagnostic et les cas de cancer du sein. (Bachelet et al P Guenel 2011).

Cependant, la même étude a trouvé une association entre certaines activités professionnelles liées à la manipulation de textiles, de caoutchouc et de plastique et un risque élevé de cancer du sein (Villeneuve et al 2011).

De même une association positive avec le risque de cancer du sein chez l'homme est rapportée pour certaines expositions professionnelles (électriciens, peintres et garagistes), principalement aux alkyl phénols (Isolants, transformateurs électriques, adhésifs, huiles et peintures) RR= jusqu'à 3.8 (Villeneuve et al 2010). Une étude cas/témoin (261/753) du Cap Cod a montré que parmi 16 PEs, seuls les PCB (RR=3.2) et un alkylphénol (RR =2.9 ; 0.8-10.8) était associé à une augmentation du risque de cancer du sein (Aschengrau 1998).

Absence d'association entre pesticides et cancer du sein chez la femme.

Alors que de nombreux pesticides surtout insecticides ont une faible activité oestrogénique, le risque d cancer du sein est plutôt diminué chez les agricultrices. Le rôle majeur des hormones ovariennes ou de traitements hormonaux chez les femmes agricultrices ou épouses d'agriculteurs pourraient masquer un effe de ces faibles xéno estrogènes ainsi qu'une meilleure hygiène de vie par rapport aux citadines.

- **DDT et son métabolite DDE : des études contradictoires**.

La comparaison entre les taux plasmatiques de divers insecticides sur une cohorte de 7712 femmes danoise et l'incidence de cancers du sein après un suivi de 17 ans a montré que seul le Dieldrin était associé de façon concentration dépendante à une faible augmentation du risque de cancer du sein (jusqu'à 2 fois) (Hoye 1998 et 2000), alors qu'aucune association n'était rapportée pour le DDT et son métabolite DDE. Le dieldrin est un estrogène faible ayant une forte activité anti androgène. L'herbicide Atrazine comme les dioxine altère le développement normal de la glande mammaire en augmentant la fenêtre d'exposition aux cancérigènes, mais rien n'indique qu'il augmenterait le risque de cancer du sein (Simpkins 2011).

Globalement, Brody et al (2007, 2011) souligne les difficultés et conclut à la possibilité d'un risque de cancer du sein associé à une exposition aux PEs quand existe un polymorphisme entravant l'inactivation métabolique de ces PEs ou dans le cas d'une surexposition environnementale ou surconsommation d'aliments pollués. Un risque modéré (2à 3 fois) de cancer du sein a été décrit pour l'association d'une exposition élevée avec un polymorphisme du Cyp 1A1 et chez les femmes consommant beaucoup de poissons (Moysich 2002).

Certains pesticides particulièrement insecticides et herbicides, augmentent le risque de cancer de la prostate surtout chez les agriculteurs.

(Audition des principaux acteurs (P. Lebailly et L. Multigner) de 2 cohortes françaises sur ce sujet)

- *En métropole, la cohorte AGRICAN (AGRIculture et CANcer* http://www.grecan.org/agrican.html) a inclus 180 000 agriculteurs en activité ou retraités, exploitants ou salariés, entre 2005 et 2007 dans 12 départements de métropole disposant de registres de cancer. Elle prévoit un suivi sur plusieurs années permettant d'analyser les expositions par des questionnaires et de les croiser avec des données de santé (cancer, mais aussi maladie de Parkinson, broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme). Elle devrait apporter des réponses sur le lien entre cancer et pesticides (Lebailly 2009).
- *Aux Antilles, l'étude Karu Prostate (Luc Multigner) vise à caractériser les niveaux d'imprégnation au chlordécone et à étudier l'existence d'une éventuelle association avec un risque accru de survenue du cancer de la prostate.* http://www.u625.rennes.inserm.fr/fr/m_pages.asp?menu=102&page=141)

Chez l'homme, de nombreux arguments indépendants sont en faveur d'un effet carcinogène des PE sur le cancer de la prostate (CaP) essentiellement chez les agriculteurs qui appliquent ces produits. D'après Ndong 2009 et Multigner 2010 : « Les études réalisées en Amérique du Nord ou en Europe montrent de manière concordante un excès de risque de survenue de cancer de la prostate parmi les populations agricoles. » L'augmentation de l'incidence de CaP chez les agriculteurs, par rapport à une population contrôle, est faible (RR=1.15), variable selon les produits mais convergente d'après plusieurs études dont celle de la grande cohorte américaine (Alavanja MCR et coll. Am j Epidemiol, 157, 800-14, 2003) et plusieurs méta analyses. (Van Maele-Fabry G et coll. Occup Env Med, 60, 634-42, 2003, Blair A et coll. Scand J Work Environ Health, 18, 209-15, 1992 ; Acquavella J et coll. Ann Epidemiol, 8, 64-74,1998 ; Keller-Byrne JE et coll. Am J Ind Med, 31, 580-6, 1997) Elle augmente cependant chez les applicateurs et en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate.

De plus, les cancers de la prostate surviendraient après exposition aux pesticides (Potti 2003).

- Parmi les composés associés à un risque élevé, citons le *bromure de méthyle* utilisé pour le stockage des céréales : RR= 3.5 [1.4 – 8.8] ainsi que certains insecticides qui sont aussi des organo-chlorés persistants tel que le *lindane* d'après une étude cas/témoin au Canada (RR=2).
- L'étude cas témoin de l'exposition au chlordécone, un insecticide largement utilisé pour protéger les bananeraies du charençon en Guadeloupe, est exemplaire (Multigner et al 2010). Elle montre une corrélation entre le taux plasmatique de cet insecticide et le risque de cancer de la prostate. Ce risque est faible en population générale (RR=1.77) mais plus élevé en cas de risque familial (RR=3) et maximum (RR= 5.2 (0.9 – 1.9) pour les sujets porteurs d'allèles variant rs3829192 ou rs17134592 qui codent pour une enzyme déficiente dans sa capacité d'inactiver le chlordécone.

- L’association entre l’utilisation de pesticides ayant une activité surtout oestrogénique et leur effe favorisant sur le cancer de la prostate, classiquement stimulé par les androgènes, est *a prior* paradoxale. Mais, on sait d’une part que les oestrogènes sont aussi co-carcinogènes sur la prostate (Risbridger 2007, Prinz et Korach 2008) et que les rongeurs doivent être traités par les 2 types d’hormones pour induire ce type de cancer (§ 4 et 6). D’autre part, cet effet peut résulter d’un mécanisme non hormonal mais cancérigène par mutagenèse ou translocation. Dans ce cas, le PE se comporterait essentiellement comme un cancérigène chimique classique et pas comme un PE. En fait, plusieurs mécanismes non exclusifs sont possibles tel qu’un effet dissocié des PEs sur les RE e surtout une fusion de gène par translocation chromosomique d’un oncogène nucléaire au contac d’un promoteur fortement stimulé par les récepteurs des androgènes et des estrogènes. Ce mécanisme décrit pour le cancer de la prostate (Tomlins et al 2007, Kumar-Sinha 2008) illustre parfaitement la synergie entre l’influence des hormones et des altérations génétiques pour les cancers hormono-dépendants.

Au total,

Il faut retenir l’effet cancérigène potentiel de certains pesticides qui exposent les agriculteurs mais aussi les jardiniers amateurs mal informés. Cela justifie la pratique d’une agriculture raisonnée et le suivi des mesures de précaution généralement bien indiquées sur les produits commercialisés, mais à suivre scrupuleusement pour appliquer ces produits.

CONCLUSIONS

Compte tenu de la multiplicité des PEs et pour être pragmatique, nous nous sommes limités aux PEs pour lesquels existent des données en cancérologie. Notre 1er objectif était de déterminer si les PEs peuvent être en partie responsables de l'augmentation sélective d'incidence des cancers du sein, de la prostate, du testicule et de la thyroïde, notée depuis ces 30 dernières années dans les pays industrialisés. Une 2e question était de savoir si des mesures nouvelles de santé publique devaient être prises concernant les contenants alimentaires, matières plastiques et résines époxy susceptibles de libérer du bis phénol A (BPA) et des phtalates , du fait de leur risque potentiel et de leur très large utilisation.

Conclusions pour la 1ère question :

1) *La contribution de l'ensemble des PEs à une partie de l'augmentation sélective de l'incidence des cancers hormono dépendants du sein et de la prostate est possible voire probable sans qu'on puisse chiffrer l'importance de cette contribution.* Concernant le cancer du testicule, moins fréquent et moins étudié, la participation des PEs n'est pas exclue, d'autant qu'il existe en Europe une diminution importante de la spermatogenèse et une augmentation des cryptorchidies dans certaines régions. Cette conclusion est basée sur la convergence *de plusieurs arguments expérimentaux* :

- l'activité *oestrogénique et/ou anti androgène* de la plupart des PEs qui interagissent avec les récepteurs des estrogènes et des androgènes et parfois sur leur métabolisme;
- les nombreux *résultats expérimentaux* in vivo *chez les souris et les rats montrant des effets souvent retardés du BPA rappelant l'accident regrettable du distilbène.*

Chez ces rongeurs, l'exposition, à de faibles doses de BPA, des fœtus *in utero* ou des nouveaux -nés au cours de la lactation, induit chez les adultes des hyperplasies et cancers *in situ* de la glande mammaire et de la prostate ;

- des *effets mitogènes de PEs sur des lignées cellulaires humaines* de cancers du sein, de la prostate et du testicule.
- lesquels sont *associés aux mesures d'exposition dans l'espèce humaine, révélant que les concentrations de BPA dans le sang ou les urines sont voisines de celles mesurées* chez les rongeurs développant des hyperplasies et cancers in situ après administration *in vivo* de BPA.

2) *L'absence de démonstration épidémiologique d'une relation causale entre le BPA et les cancers hormono-dépendants dans la population générale n'est pas étonnante.*

Une telle démonstration sera très difficile (voire impossible ?) à obtenir sur une génération du fait de nombreux facteurs de confusion :

- les PEs sont ubiquitaires et leur nature varient dans le temps ;
- Le BPA et les phtalates exposent une grande partie de la population rendant difficile les comparaisons avec une population contrôle ;

- la cancérogenèse est un processus multifactoriel et un PE peut être déterminant, quand il est associé à d'autres facteurs de risque ;
- la cancérogenèse est un processus lent qui peut nécessiter plusieurs décennies d'évolution voire être trans générationnel ;
- enfin, du fait des interactions possibles de ces PEs dans l'environnement (''effet cocktail'') leur risque cumulé pourrait être beaucoup plus important.

3) *Cependant, pour certains hydrocarbures aromatiques poly halogénés (dioxines, PCBs, PBBs…) et certains pesticides (chlordécone), il existe un risque élevé de cancers du sein et surtout de la prostate chez l'homme en cas d'expositions professionnelles ou environnementales fortes.* Des mesures sont prises pour ces produits (Grenelle de l'environnement, plan Ecophyton 2018, etc), pour interdire ou réduire leur utilisation ; elles doivent être suivies.

4) *La vulnérabilité aux PEs est très variable chez l'homme*

- Le risque serait plus important dans les ''fenêtres'' d'exposition pré et péri natales. D'où la nécessité de protéger surtout les femmes enceintes, les nouveaux-nés et les nourrissons.
- Sont également plus vulnérables les individus à risque de développer un cancer détectés facilement par la clinique ; antécédents familiaux ou personnels de cancers ; Le nombre de survivants de cancer devient en effet très important du fait des progrès dans le dépistage et les traitements (Parry 2011),
- Plus difficiles sont les tests génétiques ou épigénétiques indiquant une sensibilité particulière à certains PEs et qui ne sont pas tous entrés en pratique courante. Ceci commence à être illustré en particulier avec certains pesticides pour des polymorphismes de quelques enzymes à cytochrome P450 qui altèrent le métabolisme de ces xéno estrogènes.

Conclusions pour la 2e question (concernant spécifiquement le BPA et les phtalates) :

- *Le BPA est potentiellement cancérigène*, essentiellement en association avec d'autres facteurs de risque. Cependant, les marqueurs d'exposition dans l'espèce humaine (dosages urinaires et plasmatiques) varient beaucoup selon les individus que cela soit dû à des expositions différentes et/ou à des capacités différentes de métabolisation. Les taux sont plus élevés chez les nourrissons.
- Il existe des *effets à faibles doses et bi phasiques chez les rongeurs,* non prévus par la toxicologie classique, explicables par l'endocrinologie moléculaire et observés pour des doses inférieures aux doses journalières admises (DJA) par les autorités sanitaires.

  Cela remet en question à la fois la stratégie des autorités de toxicologie pour déterminer les DJA, ainsi qu'un des critères de l'épidémiologie selon lequel le risque doit augmenter avec la dose.
- *Les effets cancérigènes chez les rongeurs sont retardés après exposition* in utero *ou post natal. Les seules données humaines concernent les dosages plasmatiques, il n'y a pas de données sur le risque cancérigène chez l'homme.*

.

Au total :

les résultats des études convergentes sur les plastiques et agents plastifiants, associés à leurs autres effets délétères sur la santé, également très étudiés par ailleurs (reproduction, diabète type 2, obésité, toxicité neuro-endocrinienne et comportementale) indiquent *que nous sommes, pour le BPA et les phtalates dans une période transitoire d'incertitude relative, et nous autorisent à appliquer dès maintenant des mesures raisonnables de précaution.(Académie des technologies 2011, Gee 2009, 2010)*

Le Sénateur Gilbert Barbier, qui nous a auditionnés ainsi que d'autres experts, en mai 2011, a d'ailleurs préparé un rapport (''Perturbateurs Endocriniens : le temps de la précaution'') qui a été adopté par l'OPECST, le 12 juillet 2011.

RECOMMANDATIONS

Bien que notre rapport ne concerne que le risque cancérigène, la gestion du risque par le gouvernement et ses agences (ANSES, InVS, INSERM…) devra intégrer l'ensemble des risques (sanitaires et environnementaux) induits par chaque type de PE pris isolément.

Rappelons qu'un objectif de ce rapport est de proposer des mesures nouvelles de santé publique, Cependant, les mesures déjà prises pour interdire les PCBs, contrôler les émissions de dioxines et diminuer de moitié l'usage des pesticides pour une agriculture raisonnée (cf en France le Grenelle de l'environnement n°1 et 2, le plan Ecophyton 2018) doivent être respectées. Bien que l'application de ces mesures soit lente, il faut les encourager, car la France est un des pays qui utilise le plus de pesticides, et les conséquences délétères d'une trop large utilisation de pesticides sur l'environnement, la biodiversité et la santé des agriculteurs et jardiniers amateurs sont à éviter.

4 types de propositions nouvelles, concernant le bis phénol A et les phtalates.

Les alyl phénols, nonyphenol et benzophenones pourraient être l'objet de mesures voisines, du fait de leur large distribution, leur effet réprotoxique et leur activité estrogénique voisine, mais ils n'ont pas été étudiés ici, ainsi que les parabènes, qui mériteraient un rapport séparé.

1) ON DOIT APPLIQUER DES MAINTENANT CERTAINES MESURES RAISONNABLES DE PRECAUTION, AFIN DE DIMINUER LE RISQUE SANITAIRE PROBABLE DES PES :

- améliorer l'information du public sans l'angoisser, ainsi que les personnels de santé (dentistes), sur *la présence de ces PEs* dans les produits de consommation et de conditionnement alimentaire. Cela passe par un *étiquetage* suffisamment visible et compréhensible sur les emballages.
- formuler des conseils d'utilisation à diffuser largement par les agences des ministères de la Santé (ANSES, INCA, etc.), voire accessibles sur un site internet d'information validé par ces agences et les Académies.

Par exemple:

- *interdire de chauffer directement les aliments dans les emballages plastiques (fours à micro ondes et collectivités cantines, cliniques etc), de stocker longtemps et à température élevée les eaux minérales dans les bouteilles plastiques libérant des phtalates ;*
- *ne pas recycler les emballages contenant BPA ou phtalates lors d'un tri sélectif (Eco-emballage).*
- *conseiller aux caissières manipulant des tickets de caisse thermiques de porter des gants, surtout si elles sont enceintes.*
- *diminuer quand cela est possible l'utilisation* des emballages plastiques contenant BPA ou phtalates qui exposent les enfants, polluent l'environnement et augmentent le volume des déchets.

Par exemple :

- *remplacement progressif des bouteilles plastiques contenant BPA ou phtalates et qui peuvent libérer plus de produits à activité oestrogénique que l'eau de distribution publique dans les pays industrialisés. (Heinze J 2011). Les bouteilles en verre recyclables ont démontré leur innocuité pour la santé.*
- *interdiction des sachets et jouets en plastique contenant BPA et phtalates pour les jeunes enfants.*

Certaines de ces mesures concernent surtout les personnes les plus à risque. Il s'agit dès lors d'engager une politique de prévention individuelle et ciblée :

- *en priorité les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les mères de nourrissons, qu'il faut informer par un logo explicite appliqué sur le produit ;*
- *les sujets à haut risque de développer des cancers hormono dépendants, qu'ils soient détectés par la clinique ou par la biologie moléculaire. ;*
- *les sujets les plus exposés dans leur profession. (ex : caissières)*
- *les personnes, de plus en plus nombreuses, ayant eu un cancer du sein ou de la prostate.*

.

NB: *Nous nous associons totalement aux propositions du rapport de l'ANSES (juillet 2011). Cette agence doit d'ailleurs distribuer une plaquette d'information avant la fin 2011 à l'attention des femmes enceintes ou allaitantes "pour promouvoir des gestes de précaution simples''*

2) DES INTERDICTIONS, MAIS SEULEMENT QUAND ON DISPOSERA DE PRODUITS DE REMPLACEMENT BIEN CONTROLES

On ne peut interdire dans l'immédiat et globalement tout produit plastique susceptible de libérer BPA ou phtalates. Même si on se limite pour le BPA aux plastiques des emballages alimentaires et des résines dentaires, les plus préoccupants au plan sanitaire, cela nous paraît irréaliste en l'absence de produits de remplacement ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Cela peut prendre beaucoup de temps dans la mesure où on ne comprend pas encore le mécanisme des effets à faible dose et où il faudra éventuellement vérifier leur innocuité sur 2 générations.

Cependant, alors que ce rapport se terminait, la loi du 12 octobre 2011, votée à l'Assemblée Nationale, suspend en France l'utilisation du bisphénol A (BPA) dans tous les contenants alimentaires dès 2014, et 2013 pour ceux destinés aux nourrissons.

- **Ces délais nous paraissent courts**, car malgré 12 ans d'études intensives, on ne comprend pas encore le mécanisme des effets du BPA à faibles doses et il est difficile de définir le moment où on disposera des produits fiables. Cela apparaît plus difficile pour les résines époxy couvrant la face interne des boites de conserve que pour les polycarbonates

- **Cependant, il faut dès maintenant que les industriels du plastique s'investissent** pour un effort concerté avec les chercheurs, afin de développer de meilleurs produits de remplacement du BPA et des phtalates. Cela devient une priorité pour la recherche scientifique et industrielle. Cet objectif est à la fois un enjeu de santé, et un enjeu économique pour la France et l'Europe afin de ne pas prendre trop de retard par rapport aux pays tels que les Etats Unis d'Amérique qui ont déjà initié ce type de recherches.

3) Revoir la legislation sur les PEs et le BPA et phtalates :

C'est la mission en France de l'ANSES qui peut s'appuyer sur les organisations européennes (REACH, EFSA) et mondiales (IARC) en incluant le BPA comme cancérigène probable (groupe 2A) ou possible (2B). Modifier, pour les produits environnementaux ayant des propriétés de PEs, les règles de détermination des doses admises (DJA) dans les études de toxico-cancérogenèse.

4) Comprendre les mecanismes d'action par la recherche sera essentiel pour développer de meilleurs produits de substitution et gérer ce risque. Cet objectif poursuivi *depuis plus de 12 ans au plan international,* (en Europe et surtout en Amérique), n'a pas encore abouti pour les effets à faible dose du BPA.

En France, il faut augmenter l'efficacité de cette recherche du fait de l'urgence économique.

- *il sera indispensable de faire des choix, et de diminuer les lourdeurs administratives.*
- *il faudrait privilégier les études sur des modèles plus directement transposables à l'homme tels que les rongeurs et les primates (microcèbe).*
- *les appels d'offre devraient être mieux coordonnés pour des contrats beaucoup plus financés,* afin d'attirer les meilleures équipes et ne pas disperser le temps et l'énergie des chercheurs sur des demandes et évaluations émises par de nombreuses structures et orientées sur de multiples objectifs secondaires.
- *Les recherches expérimentales sont essentielles* et il existe en France des équipes compétentes en endocrinologie moléculaire et biologie du développement pour mener*:*

des recherches fondamentales ''académiques'' et indépendantes destinées à comprendre les mécanismes des effets sanitaires de certains PEs tels que ceux induits par le BPA à faible dose. Elles devraient être orientées pour identifier les cibles moléculaires responsables, afin de développer ensuite des tests de criblage à haut débit pour trouver de meilleurs produits de remplacement.

(Ex : quel récepteur ou enzyme est responsable de l'effet précoce à faible dose du BPA au cours du développement, quels effets sur les cellules souches ou progénitrices précancéreuses, quels mécanismes épigénétiques?).

des recherches en priorité avec les industriels français, à démarrer au plus vite afin de trouver des produits alternatifs et vérifier leur innocuité ou empêcher la libération du BPA au

contact des aliments ou des boissons. Cela peut prendre plus de temps que les limites indiquées par le gouvernement.

Outre les avantages sanitaires, cela devrait aussi avoir des conséquences économiques positives si toutefois la France et l'Europe ne prennent pas trop de retard par rapport à d'autres pays (USA, Japon) déjà lancés dans cette entreprise. (*ex quel polymère présentera les mêmes qualités mécaniques sans risquer de libérer un produit aussi ou plus dangereux que le BPA ?).*

des études épidémiologiques chez l'homme :

La veille sanitaire reste incontournable. L'InVS, le CIRC et l'Inserm doivent continuer à surveiller l'évolution des cancers du sein, de la prostate, du testicule et de la thyroïde en essayant de préciser la part du dépistage, des PEs ou d'autres facteurs confondants, dans l'augmentation d'incidence de ces cancers.

Le suivi de grandes cohortes pendant 30 à 40 ans a un coût extrêmement élevé, surtout pour un risque qui peut être transgénérationnel. Il faudrait privilégier les études de cohorte déjà initiées et qui comportent des prélèvements plasmatiques et/ou urinaires permettant de doser les PEs à risque.

se coordonner avec la recherche internationale *(Europe et USA) pour augmenter l'efficacité de ces études.*

Les propositions 1 à 3 concernent surtout le Ministère de la Santé et du Travail et le Ministère de l'Ecologie ; la proposition 4 s'adresse au Ministère de la Recherche.

Evolution récente de la question

***27 sept 20011** :*

L'ANSES émet deux rapports de 382 et 67 pages sur l'utilisation et les risques sanitaires du BPA, complémentaires de ce rapport car l'aspect cancérogenèse est très peu étudié. D'après l'ANSES, les effets sont avérés chez l'animal concernant la reproduction, la glande mammaire, le métabolisme, le cerveau et le comportement, tandis que des effets sont suspectés chez l'homme concernant la reproduction, le métabolisme des sucres et des graisses et les pathologies cardiovasculaires.''

***28 sept 2011**:*

Une proposition de loi émanant de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale vise à suspendre la fabrication et la commercialisation de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A (BPA) à partir du 1er janvier 2014. Elle a été acceptée le 6 octobre et votée le 12octobre.

***Une plaquette d'information** sera distribuée par l'ANSES avant fin 2011 à l'attention des parents et des femmes enceintes ou allaitantes "pour promouvoir des gestes de précaution simples".*

L'ANSES vient de lancer un appel à contributions visant à développer des produits de substitution au bisphénol A qui soient aussi efficaces mais dépourvus de risque.

Références

Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Ahlborg U, Baron J, Trichopoulos D. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. Cancer Causes Control. 1995 Nov;6(6):551-66. Review.

Alavanja Michael C. R., Claudine Samanic, Mustafa Dosemeci, et al. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort; Am. J. Epidemiol.(2003) 157: 800-81.

Anderson PD, Lam MY, Poirier C et al (2009). The role of the mouse Y chromosome on susceptibility to testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 69 : 3614-8
01.

Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? ; Nat Rev Cancer. 2005 Oct;5(10):807-19. Review.

Anway Matthew D. and. Skinner Michael K; Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors Endocrinology *2006 147: s43-s49;*

Assemblée-nationale; Proposition de loi n°654 visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols, adoptée en 1[re] lecture par l'Assemblée nationale le 3 mai 2011.

Aubert ML, Nef S, Soto AM. Special issue on the topic: Role of endocrine disruptors from the environment in the aetiology of obesity and diabetes. Mol Cell Endocrinol. 2009 May 25;304(1-2):1-2.

Bachelet D, Truong T, Verner MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, Guihenneuc-Jouyaux C, Guénel P. Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. Environ Res. 2011 Aug;111(6):861-70.

Barbier G ; Rapport d'étape de l'OPECST (Sénat et Assemblée Nationale) du 12 /07/2011; Perturbateurs Endocriniens, le temps de la précaution.

Barouki R.Linking long-term toxicity of xeno-chemicals with short-term biological adaptation. Biochimie. 2010 Sep;92(9):1222-6.

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun;56(3):159-75.

Belot A, M.Velten, P.Grosclaude, N.Boissard, G.Launoy, L.Remontet, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. St Maurice (fra) : Institut de veille sanitaire, déc 2008, 132p. www.invs.santé.fr

Bergström R, Adami HO, Möhner M et al (1996) Increase in testicular cancer incidence in six

European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 88: 727-33

Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. Environ Health Perspect. 2010 Nov;118(11):1614-9.

Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. Anal Bioanal Chem. 2010 Sep;398(1):571-6.

Biggs ML, Davis MD, Eaton DL et al (2008) Serum organochlorine pesticide residues and testicular germ cell carcinoma: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2012-8

Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, Masse R, Thé G, Valleron AJ, Monier R, Tubiana M. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. J Occup Environ Med. 2010 Apr;52(4):399-406.

Borrell Brendan; Toxicology: The big test for bisphenol A; | Nature 464, 1122-1124 (2010) ;News Feature..

Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. Environ Health Perspect. 2009 Jul;117(7):1053-8.

Bouskine A, Nebout M, Mograbi B et al (2008) Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. *Endocrinology* 149: 565-73

Bray F, Richiardi L, Ekbom A *et al* (2006) Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 european countries: Continuing increases in incidence and decline in mortalities. *Int.J.Cancer* 118: 3099-111.

Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. Cancer. 2007 Jun 15;109(12 Suppl):2667-711. Review.

Brody JG, Rudel RA, Kavanaugh-Lynch M. Testing chemicals for effects on breast development, lactation, and cancer. Environ Health Perspect. 2011 Aug 1;119(8):a326-7.

Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I et al (2008) Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human Reprod* 23: 1708-18

Casals-Casas Cristina and Desvergne Béatrice. Endocrine Disruptors: From Endocrine to Metabolic Disruption; Annual Review of Physiology; Vol. 73: 135-162 (March 2011)

Cavalieri E, Rogan E. Catechol quinones of estrogens in the initiation of breast, prostate, and other human cancers: keynote lecture. Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov; 1089:286-301.

Chamie K, DeVere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM; Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2464-70.

Chia, VM, Li Y, Quraishi SM et al (2010) Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumour risk by hormone-metabolizing genes. *Int J Androl* 33: 588-96

Cohn BA, Cirillo PM, Christiansonn RE (2010) Prenatal DDT exposure and testicular cancer: A nested case-control study. *Arch Environ Occup Health* 65: 127-34

Cohn BA.; Developmental and environmental origins of breast cancer: DDT as a case study. Reprod Toxicol. 2011 Apr;31(3):302-11

Cook MB, Akre A, Forman D et al (2009) A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer - experiences of the mother. *Int J Epidemiol* 38: 1532-42

Cook MB, Akre A, Forman D et al (2010) A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer - experiences of the son. *Int J Epidemiol* 39: 1605-18

Cook MB, Trabert B, Mc Glynn KA (2011) Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: Human data. *Int J Androl* 34: e68-84

Couse JF, Dixon D, Yates M, Moore AB, Ma L, Maas R, Korach KS (2001) Estrogen receptor-α knockout mice exhibit resistance to the developmental effects of neonatal diethylstilbestrol exposure on the female reproductive tract. Dev Biol 238:224–238

Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM,et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):911-40. Review.

Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jégou B [The concept of endocrine disruption and human health]. Med Sci (Paris). 2007 Feb;23(2):198-204. Revue.

Crump KS, Canady R, Kogevinas M. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. Environ Health Perspect. 2003;111:681–687.

Dai D, Oyana TJ. Spatial variations in the incidence of breast cancer and potential risks associated with soil dioxin contamination in Midland, Saginaw, and Bay Counties, Michigan, USA. Environ Health. 2008 Oct 21;7:49..

Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J et al (2006) Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 114: 1133-8

Dériot Gérard Sénateur: RAPPORT N° 318; tendant à interdire le Bisphénol A dans les plastiques alimentaires, SESSION ORDINAIRE DE 2009-2010 ; Enregistré à la Présidence du Sénat le 23 février 2010

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2009 Jun; 30(4):293-342. Review.

Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Sep 1;247(2):158-65.

Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher: Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys.JW.Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Oct 1;248(1):1-11.

Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL;. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Maternal nutrient supplementation

counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 7;104(32):13056-61

Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. Reprod Toxicol. 2007 Apr-May;23(3):297-307

Dong S, S. Terasaka, R. Kiyama ; Bisphenol A induces a rapid activation of Erk1/2 through GPR30 in human breast cancer cells Environmental Pollution ;Volume 159, Issue 1 (January 2011) ; Pages 212-218

Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. Environ Health Perspect. 2007 Jan;115(1):80-6.

Expertise collective INSERM , Cancers et environnement du 02 Octobre 2008.

Expertise collective INSERM, Reproduction et Environnement. du 13/04/2011.

Fédération Française des CECOS, Auger J, Jouannet P (1995) L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France ? *La Presse Médicale* 24, 1133.

Ferlin A, Ganz F, Pengo M et al (2010) Association of testicular germ cell tumor with polymorphisms in estrogen receptor and steroid metabolism genes. *Endocrine -Related Cancer* 17: 17-25

Gee D. Establishing evidence for early action: the prevention of reproductive and developmental harm. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb;102(2):257-66. Review.

Gee D. Late Lessons from Early Warnings: Towards realism and precaution with EMF? Late Lessons from Early Warnings: Towards realism and precaution with EMF? Pathophysiology. 2009 Aug;16(2-3):217-31.

Ginsberg G, Rice DC ; Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? Environ Health Perspect. 2009 Nov;117(11):1639-43.

Gluckman PD et al: Effect in Utero and Early life conditions on adult health and disease New England J Med 2008.

Grenelle de l'environnement ; Rapport de Stéphane Demilly et Philippe Tourtelier ; <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i3295.asp;

Grün F, Blumberg B.Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. Endocrinology. 2006 Jun;147(6 Suppl):S50-5.

Grün F. Obesogens. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Oct;17(5):453-9. Review.

Gusterson Barry [1] , Beatrice Howard[1], Tim Crook [1] and Barbara Tennent[2] . Do we now have a relevant animal model for breast cancer? *Breast Cancer Res* 1999, 1:2-4

Hardell L, Van Bavel B, Lindström G et al (2003); Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzen, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 111: 930-34

Hardell L, Van Bavel B, Lindström G et al (2004) Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk of testicular cancer *Int J Androl* 27: 282-90

Heaney JD, Lam MYJ, Michelson MV, Nadeau JH (2008) Loss of the transmembrane but not the soluble kit ligand isoform increases testicular germ cell tumor susceptibility in mice *Cancer Res* 68: 5193-7.

Heinze John Endocrine disruptors in bottled mineral water: Estrogenic activity in the E-Screen J Steroid Biochemistry and Mol Biol *online 12 June 2011.*

Hemminki k, Li X (2004) Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 90: 1765-70

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med ; 1971, 284(15):878-881.

Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. Cancer Res. 2006 Jun 1;66(11):5624-32.

Hochberg Z, R. Feil, M. Constancia, M. Fraga, C. Junien, J.-C. Carel, P. Boileau, Y. Le Bouc, C. L. Deal, K. Lillycrop, R. Scharfmann, A. Sheppard, M. Skinner, et al : Child Health, Developmental Plasticity, and Epigenetic Programming; Endocr Rev 2011 32: 159-224,

Hoover R et coll: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med 6 oct 2011; 365: 1304-14.

Horwich A, Shipley J, Huddart R (2006) Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 367: 754-65

Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, Brock JW, Hartvig HB.Organochlorine exposure and risk of breast cancer. Lancet. 1998 Dec 5;352(9143):1816-20.

Høyer AP, Jørgensen T, Grandjean P. Breast cancer and dieldrin. Lancet. 2000 Nov 25;356(9244):1852-3.
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/summary_state_science.pdf

Hu WY, Shi GB, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, Kajdacsy-Balla A, Prins GS ; Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. Endocrinology. 2011 Jun;152(6):2150-63.

Huyghe E, Plante P, Thonneau PF (2007) Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 51: 621-8.

Institut National de Veille Sanitaire. Février 2008. www.e-cancer.fr/v1 Evolution des données épidémiologiques des cancers: 1980-2005

Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G et al (2000) Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 321: 789-92

Jay DR, Craig FN, Goldstein M (2005) Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 174- 1819-22

Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Lamartiniere CA. Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011 Jun 23. [Epub ahead of print]

Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. Environ Health Perspect. 2009 Jun;117(6):910-5.

Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA. Chronic Oral Exposure to Bisphenol A Results in a Non-Monotonic Dose Response in Mammary Carcinogenesis and Metastasis in MMTV-erbB2 Mice. Environ Health Perspect. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

Jenkins Sarah, Craig Rowell, Jun Wang, Coral A. Lamartiniere; Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats Reproductive Toxicology, (2007) Volume 23, Issue 3, *Pages 391-396.*

Jie Wei,* Yi Lin,* Yuanyuan Li, Chenjiang Ying, et al ; Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet; Endocrinology, August 2011, 152(8):3049–3061

Jobling MS, Hutchison GR, Van den Driesche S, Sharpe RM (2011) Effects of di(n-butyl) phtalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability. *Int J Androl* (sous presse).

Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Summary Report including Meeting on Bisphenol A 1–5 November 2010 Ottawa, Canada.

Jörg Oehlmann Jane Muncke. Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: An updated review of exposure, effect and risk assessment ; J Steroid Biochemistry and Mol Biol; *online 10 November 2010.*

Kaddar N, Bendridi N, Harthé C, de Ravel MR, Bienvenu AL, Cuilleron CY, Mappus E, Pugeat M, Déchaud H. Development of a radioimmunoassay for the measurement of Bisphenol A in biological samples. Anal Chim Acta. 2009 Jul 10;645(1-2):1-4.

Kandaraki Eleni et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab 96, 2011.

Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. Reprod Toxicol. 2007 Aug-Sep;24(2):240-52.

Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, Bouillot JL, Basdevant A, Le Bizec B, Barouki R, Clément K. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. Environ Health Perspect. 2011 Mar;119(3):377-83.

Kogevinas M, Saracci R, Winkelmann R, Johnson ES, Bertazzi PA, Bueno de Mesquita BH, Kauppinen T, Littorin M, Lynge E, Neuberger M, et al. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. Cancer Causes Control. 1993 Nov;4(6):547-53.

Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. Environ Health Perspect. 2007 Dec;115 Suppl 1:98-105. Review.

Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology. 1993 Jun;132(6):2279-86.

Kristiansen W, Haugen TB, Witczak O. *et al* (2010) CYPA1, CYP3A5 and CYP3A7 polymorhisms and testicular cancer susceptibility *Int J Androl* 34: 77-83

Kudjawu Y, Uhry Z, Danzon A, Bloch J. (2011) Cancer du testicule: évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés 1998-2008 - Données hospitalières. Disponible sur : www.invs.sante.fr

Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Jul;8(7):497-511.

Kummer V, Masková J, Zralý Z, Neca J, Simecková P, Vondrácek J, Machala M. Estrogenic activity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in uterus of immature Wistar rats. Toxicol Lett. (2008 Aug 28); 180(3):212-21

Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.

Lebailly P et al; Exposure to pesticides in open-field farming in France. :Ann.Occup. Hyg ., 2009,

Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. Life Sci. 2006 Aug 15;79(12):1160-9.

Leux C et Guenel P : Risk factors of thyroid tumors : role of environmental and occupational exposure to chemical polluants. ReV. Epid. Et Santé Publ. 2010, 58,

Lutke Holzik MF, Rapleu EA, Horkstra AJ *et al;* (2004); Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol 5: 363-72

Mc Glynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE (2005) Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United-States J Clin Oncol 23: 5757-61

Mc Glynn KA, Quraishi SM, Graubard BI et al (2008) Persistent organochlorine pesticide and risk of testicular gem cell tumors J Natl Cancer Inst 100: 663-71

Mc Glynn KA, Quraishi SM, Graubard BI et al (2009) Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors *Cancer Res* 69: 1901-9

Monier R.; News in carcinogenesis ; C R Biol. 2008 Feb;331(2):101-3.

Monneret C.; Faut il interdire le Bis phénol A? Ann Pharm Fr. 2010 Mar;68(2):99-103.

Moysich KB, Menezes RJ, Baker JA, Falkner KL. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and breast cancer risk. Rev Environ Health. 2002 Oct-Dec;17(4):263-77. Review.

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3457-62.

Muncke J. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? Sci Total Environ. 2009 Aug 1;407(16):4549-5.

Muncke J. Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: An updated review of exposure, effect and risk assessment. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. Endocrinology. 2005 Sep;146(9):4138-47.

Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reprod Toxicol. 2007 Apr-May;23(3):383-90.

Myers JP, vom Saal FS, Akingbemi BT, et al . Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A. Environ Health Perspect. (2009 Mar);117(3):309-15.

Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. Environ Health Perspect. (2009) Nov;117(11):1652-5

Myrup C, Westegaard T, Schnak T et al (2008) Testicular cancer risk in first- and second-generation immigrants to Denmark. *J Natl Cancer Inst* 100: 41-7

Nathanson KL, Kanatsky PA, Hawes R *et al* (2005) The Y deletion gr/gr and susceptibility to germ-cell tumor. *Am J Hum Genet* 77:1034-43

Ndong JR, Blanchet P, Multigner L. Pesticides et cancer de la prostate: données épidémiologique. Bull Cancer. 2009 Feb;96(2):171-80. Revue.

Newbold RR, Padilla-Banks Elizabeth, and. Jefferson Wendy N; Adverse Effects of the Model Environmental Estrogen Diethylstilbestrol Are Transmitted to Subsequent Generations ; Endocrinology, Jun 2006; 147: s11 - s17. Supplement: the endocrinology of endocrine disrupting chemicals.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. Environ Health Perspect. 2009 Jun;117(6):879-85.

Nisrin Kaddar, Catherine Harthé, Henri Déchaud, Elizabeth Mappus1 and Michel Pugeat; Cutaneous Penetration of Bisphenol A in Pig Skin. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 71: 471–473, (2008.).

Noble RL The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. Cancer Res (1977) 37 (6): 1929-33.

Noble RL; Sex steroids as a cause of adenocarcinoma of the dorsal prostate and their influence on the growth of transplants, Oncology, 1977, 34, 138-144.

Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. Environ Health Perspect. 2008 Jan;116(1):32-8.

Oosterhuis JW, Looijenga LH (2005) Testicular germ-cell tumors in a broader perspective. *Nature Reviews Cancer* 5 : 210-22

Paris Alain et al (2008) : ch 6 Utilisation des hormones en élevage in Hormones, Santé Publique et environnement. (E Milgrom et EE Baulieu) : Rapport RST Académie des Sciences.

Parry Carla, Kent Erin E., Mariotto Angela B., Catherine M. Alfano, and Julia H. Rowland Cancer Survivors: A Booming Population ; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20 1996-2005.

Pène P, Levi Y ; Les eaux de consommation humaine et la santé publique en France ; Bull Acad Natl Med. 2011,195,n°2 ,403-429.

Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. Environ Health. 2009 Sep 15;8:39.

Pollard M, Luckert P, Sporn M; Prevention of primary prostate cancer in Lobund-Wistar rats by N-4- hydroxyphenyl retinamide Cancer Research, 1991, 51, 3610-11.

Potti A, et al (2003). Prevalence of pesticide exposure in young males (≤ 50 years) with adenocarcinoma of the prostate. J Carcinog. 15; 2(1): 4.

Powell MJ, Casimiro MC, Cordon-Cardo C et al ; Disruption of a SIRT1 dependent autophagy checkpoint in the prostate results in prostatic intraepithelial neoplasia lesion formation. Cancer Res 2011, 71, 964-975.

Prins Gail S, Lynn Birch, Wan-Yee Tang, Shuk-Mei Ho; Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging Review Article; Reproductive Toxicology, Vol 23, (2007) Issue 3, Pages 257-470 *Pages 374-382*

Prins GS, Korach KS. ; The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. Steroids. 2008 Mar;73(3):233-44. Review.

Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM ; Developmental exposure to bisphenol A increases prostate cancer susceptibility in adult rats: epigenetic mode of action is implicated.. Fertil Steril. 2008 Feb;89 (2 Suppl)

Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM ; Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis.. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb;102(2):134-8. Review.

Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho SM, Kannan K ; Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats..Reprod Toxicol. 2011 Jan;31(1):1-9.

Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho SM, Kannan K. Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. Reprod Toxicol. 2011 Jan;31(1):1-9.

Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. Endocr Relat Cancer. 2008 Sep;15(3):649-56.

Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. (2005); International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 115: 822-7.

Purdue MP, Engel LS, Langseth H et al (2009) Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 117: 1514-9

Pylkkännen L Makela S, Valve E et al ; Prostatic dysplasia associated with increased expression of c-myc in neonatally estrogenized mice. J Urol 1993, 149, 1593-1601.

Rajpert- De Meyts E (2006) Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in-situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 12: 303-23

Ralph JL, Orgebin-Crist MC, Lareyre JJ, Nelson CC. Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. Environ Health Perspect. 2003 Apr;111(4):461-6.

REACH (Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques, en anglais : Registration, evaluation and authorisation of chemicals) ; 2007 :http://ec.europa.eu/enterprise/reach/index_fr.htm

Remontet L., Esteve J., Bouvier AM., et al ; Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003, 51: 3-30.

Richiardi L, Pettersson A, Akre O (2007) Genetic and environmental factors for testicular cancer. *Int J Androl* 30: 230-41

Richter Catherine A, Linda S. Birnbaum, Francesca Farabollini, Retha R. Newbold, Beverly S. Rubin, Chris E. Talsness, John G. Vandenbergh, Debby R. Walser-Kuntz, Frederick S. vom Saal ; In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. Reproductive Toxicology; 2007(24) August- sept); *Pages 199-224*

Risbridger Gail P, Ellem Stuart J and McPherson Stephen *J.* Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signalling. *Journal of Molecular Endocrinology (2007) 39, 183-188*

Rochefort et al (2008) a; chap 1 Cancers hormono dépendants in, Hormones, Santé Publique et environnement. (EE Baulieu et E Milgrom) Rapport RST Académie des Sciences.

Rochefort H, Balaguer P. (2010 Jun) Environnement et cancers : Perturbateurs endocriniens ; existe-t-il un risque cancérigène? Bull Acad Natl Med.;194(6):1159-63.

Rochefort H, Rouëssé J; (2008 Jan) Comment réduire l'incidence des cancers du sein ; Bull Acad Natl Med.;192(1):161-79.

Rochefort H, Sureau C (2003) Les traitements hormonaux substitutifs (TSH) de la ménopause : évolution récente du rapport bénéfices/risques Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, séance du 2/12/2003, 187, 1707-1711.

Rochefort H.(2008).b Cancérogenèse hormonale chez la femme: Des mécanismes à la prévention ; C R Biol331(2):104-13.

Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE (2011) Global trends in testicular cancer and mortality. *Eur Urol* 60:374-9.

Rubin Beverly S. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects J Steroid Biochemistry and Mol Biol *online 13 May 2011*

Rudel RA, Fenton SE, Ackerman JM, Euling SY, Makris SL. Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. Environ Health Perspect. 2011 Aug;119(8):1053-61

Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. Environ Health Perspect. 2011 Mar 30

Savouret JF et al (2008); chap 5 Perturbateurs hormonaux, in Rapport RST de l'Académie des sciences : Hormones, Santé Publique et environnement (E Milgrom et EE Baulieu) .

Schnak TH, Poulsen G, Myrup G et al (2010) Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias and testicular germ-cell cancer: A nationwide cohort study. *J Ntle Cancer Inst* 102: 187-92

Shankar S, Davies S, Giller S et al (2006) In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children *Cancer* 106: 1169-77

Sharma P, Shreiber-Agus N. Mouse models of prostate cancer. Oncogene 1999, 18, 5349-5355.

Sharpe RM (2003) The "oestrogen hypothesis"- where do we stand now? *Int J Andr* 26: 2-15

Sheehan DM, Young M. Diethylstilbestrol and estradiol binding to serum albumin and pregnancy plasma of rat and human. Endocrinology. 1979 May;104(5):1442-6.

Shigeyuki Kitamura,*,1 Tomoharu Suzuki,* Seigo Sanoh; et al Comparative Study of the Endocrine-Disrupting Activity of Bisphenol A and 19 Related Compounds; TOXICOLOGICAL SCIENCES 84, 249–259 (2005)

Simpkins JW, Swenberg JS, Weiss N,et al . Atrazine and breast cancer: A framework assessment of the toxicological and epidemiological evidence. Toxicol Sci. 2011 Jul 18. [Epub ahead of print]

Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* ii: 516-7

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16: 972-8

Sonne SB, Almstrup K, Dalgaard M et al (2009) Analysis of gene expression profiles of micro dissected cell populations indicates that testicular carcinoma *in situ* is an arrested gonocyte. *Cancer res* 69: 5241-50

Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. Nat Rev Endocrinol. 2010 Jul;6(7):363-70.

Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C et al (2006) Adolescent milk fat and galactose consumption and testicular germ cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2189-95

Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A, Kogevinas M (2004). Dioxin Revisited: Developments Since the 1997 IARC Classification of Dioxin as a Human Carcinogen. Environ Health Perspect 112:1265-1268.

Stevens LC, Little CC (1954) Spontaneous testicular teratomas in an inbred strain of mice *PNAS* 40 : 1080-7

Tomlins et al; Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. Nature aout 2007, 448,595.

Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM et al (2011) Baldness acne and testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 34: e59-67

Tsutsumi O ;Assessment of human contamination of estrogenic endocrine-disrupting chemicals and their risk for human reproduction. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Feb;93(2-5):325-30.

Turnbull C, Rahman N (2011) Genome-wide association studies provide new insight in the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *Int J Androl* 34: e86-e96

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. Toxicol Sci. 2008 Aug;104(2):362-84.

Tyl RW. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. Int Arch Occup Environ Health. 2004 Nov;77(8):559-70.

Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2010 Aug;118(8):1055-70.

Vandenberg LN, Chahoud I, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Biomonitoring studies should be used by regulatory agencies to assess human exposure levels and safety of bisphenol A. Environ Health Perspect. 2010 Aug;118(8):1051-4

Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reprod Toxicol. 2007 Aug-Sep;24(2):139-77.

Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. Reprod Toxicol. 2008 Nov-Dec;26(3-4):210-9.

Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocr Rev. (2009); 30(1):75-95.

Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. CMAJ. (August 9, 2011) 183:1265-1270.

Verner MA, Bachelet D, McDougall R, Charbonneau M, Guénel P, Haddad S A case study addressing the reliability of polychlorinated biphenyl levels measured at the time of breast cancer diagnosis in representing early-life exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Feb;20(2):281-6. .

Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Kaerlev L, Eriksson M, Hardell L, Févotte J, Guénel P. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. Occup Environ Med. 2010 Dec;67(12):837-44.

Villeneuve S, Févotte J, Anger A, Truong T, Lamkarkach F, Gaye O, Kerbrat P, Arveux P, Miglianico L, Imbernon E, Guénel P. Breast cancer risk by occupation and industry: analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. Am J Ind Med. 2011 Jul;54(7):499-509.

Vogel Sarah A; The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A "Safety": Am J Public Health. 2009;99:S559–S566.

Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, et al Vandenberg; . Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod Toxicol. 2007 Aug-Sep;24(2):131-8.

Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Crain DA, Crews D, Guidice LC, Hunt PA, Leranth C, Myers JP,et al; Flawed experimental design reveals the need for guidelines requiring appropriate positive controls in endocrine disruption research. Toxicol Sci. 2010 Jun;115(2):612-3; author reply 614-20. .

Vom Saal FS, Myers JP. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. JAMA. 2008 Sep 17;300(11):1353-5.

Vom Saal FS, Myers JP. Good laboratory practices are not synonymous with good scientific practices, accurate reporting, or valid data. Environ Health Perspect. 2010 Feb;118(2):A60; author reply A61.

Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. Environ Health Perspect. 2007 Apr;115(4):592-8.

Wagner Martin: Endocrine disruptors in bottled mineral water: Estrogenic activity in the E-Screen ; J Steroid Biochemistry and Mol Biol *2011 in press.*

Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I (2011) Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidim in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl* (sous presse).

Walschaerts M, Huyghe E, Muller A *et al* (2008) Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control* 19: 155-61

Walschaerts M, Muller A, Daudin M *et al* (2007) Sperm cryopreservation : Recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease*. J Androl* 28: 801-3

Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham LL, Brambilla P, Eskenazi B.; Dioxin Exposure and Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. Environ Health Perspect. 2011 Aug 2. [Epub ahead of print]

Watson, Cheryl S. Yow-Jiun Jeng, Jutatip Guptarak Endocrine disruption via estrogen receptors that participate in nongenomic signaling pathways. J Steroid Biochemistry and Mol Biol online 5 February 2011.

Weber Lozada K, Keri RA. Bisphenol a increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. Biol Reprod. 2011 Sep;85(3):490-7.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I,. Organochlorines and endometrial cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 May;9(5):487-93.

Welshons Wade V,. Nagel Susan C, and. vom Saal Frederick S; Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure: Endocrinology 2006 147: S56-S69.

Weng Yu-I, Pei-Yin Hsu, Sandya Liyanarachchi, Joseph Liu,et al; Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells ;Toxicology and Applied Pharmacology Volume 248, Issue 2 (15 October 2010) Pages 111-121

Wetherill Y B., Benson T. Akingbemi, Jun Kanno, John A. McLachlan, Angel Nadal, Carlos Sonnenschein, Cheryl S. Watson, R. Thomas Zoeller, Scott M. Belcher; In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action ; Reproductive Toxicology; 2007(24) August- sept) Pages 178-198

Wetherill YB, Hess-Wilson JK, Comstock CE, Shah SA, Buncher CR, Sallans L, Limbach PA, Schwemberger S, Babcock GF, Knudsen KE. Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. Mol Cancer Ther;. 2006 Dec;5(12):3181-90.

Youngson L A and Whitelaw E;Transgenerational Epigenetic Effects *; Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2008. 9:233–57.*